

CHRISTIAN-HENRI BOURDE

1949

LE TRAITEMENT
DES
THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES
PAR L'HÉPARINE

(A propos de 55 observations)

MARSEILLE
IMPRIMERIE NOUVELLE (Association Ouvrière)
120, Rue Sainte
—
1950



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

LE TRAITEMENT
DES
THROMBO-EMBOLIES VEINEUSES
PAR L'HÉPARINE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 20 DÉCEMBRE 1949

PAR

CHRISTIAN-HENRI BOURDE

Externe des Hôpitaux

né le 22 Juillet 1923 à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse	{	<i>MM. les Professeurs :</i>
		R. DE VERNEJOUL, PRÉSIDENT
		F. CARCASSONNE
		J. CHARPY
		A. JOUVE

MARSEILLE
IMPRIMERIE NOUVELLE (ASSOCIATION OUVRIÈRE)
118-120, rue Sainte

1950



« Si l'on ôte de beaucoup d'ouvrages...
l'avertissement au lecteur, l'épître dédicatoire, la préface, la table, les approbations, il reste à peine assez de pages pour mériter le nom de livre. »

LA BRUYÈRE,
des Ouvrages de l'Esprit.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

YVES-JEAN BOURDE,

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

*Il était l'un de ces Hommes de Qualité qui
ont la bonté et la simplicité comme marques
dominantes.*

*J'ai entrepris ce travail avec l'espoir qu'il
puisse servir dignement la mémoire de celui
qui était mon meilleur ami et mon guide le
plus sûr.*

Il lui est tout dédié.

A MA FEMME,

*compagne courageuse et tendre des bons et
des mauvais jours.*

A MES CHERS PETITS

DOMINIQUE, YVES-JEAN et ERIC

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS, en particulier :

YVES CARCASSONNE,

MICHEL GRINDA,

Internes des Hôpitaux

mes vieux camarades d'études,

« Il faut briguer la faveur de ceux à
qui l'on veut du bien plutôt que de ceux
de qui l'on espère du bien. »

LA BRUYÈRE.

A MON JURY DE THESE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT DE VERNEJOUL,

Professeur de Clinique Chirurgicale Thérapeutique
et de Chirurgie Expérimentale
Chirurgien des Hôpitaux

*qui, en acceptant de présider ma Thèse, m'a
fait un grand honneur et a comblé un vœu qui
m'était cher.*

*Après avoir été pour mon père l'ami le
plus certain de ses dernières années, il a
conservé aux miens sa sympathie agissante et
m'a témoigné en toute occasion une amitié
vigilante dont je lui suis infiniment redevable.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND CARCASSONNE,

Professeur de Pathologie Chirurgicale

Je n'ai toujours trouvé auprès de lui et dans sa famille que bienveillance et affection et je l'en remercie de tout cœur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES CHARPY,

Chargé du cours de la Clinique Dermatologique

qui m'a accueilli avec une grande bienveillance dans son Service et m'a prodigué des marques d'intérêt et de confiance auxquelles j'ai été profondément sensible.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JOUVE,

Professeur Agrégé à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Je ne sais ce dont je lui suis le plus reconnaissant, de sa sollicitude attentive jointe à une affabilité rare, ou de la qualité de son enseignement qui m'a séduit dès le premier jour.

Les mois que j'ai passés sous l'égide de ce Maître d'élite ont eu sur mon orientation médicale une influence décisive.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN LAMY,

Professeur Agrégé à la Faculté

Chirurgien des Hôpitaux

mon oncle, qui a été et demeure pour moi un soutien précieux entre tous.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

« Il n'y a de hasard heureux que pour qui connaît déjà ce qu'il cherche. »

René LERICHE.

La *Thrombose veineuse des membres* semblait, jusqu'à ces dernières années, avoir été inventée pour la plus grande confusion des médecins — et plus encore des chirurgiens — et pour les convier de temps en temps à un acte d'humilité. Affection ingrate à tous égards qui, non contente de jeter la consternation sur les suites d'un accouchement ou d'une intervention salvatrice, n'offrait même pas en compensation l'attrait d'un de ces problèmes diagnostiques délicats dont les cliniciens sont friands... Sa pathogénie était controversée : on voyait naître et mourir beaucoup d'hypothèses. C'est qu'il n'existait guère de moyens thérapeutiques propres à accréditer celles-ci et à guérir les phlébitiques !

En vérité, le traitement des Thromboses restait un chapitre à écrire.

Sans doute la méthode des *Infiltrations lombaires*, dont LERICHE, en 1934, fut le promoteur, fut-elle en son temps une précieuse acquisition. Pourtant, maints médecins, et beaucoup sans l'avoir jamais essayé, se défièrent de ce procédé qui ne leur inspirait qu'une sécurité relative contre le risque d'embolie pulmonaire, en raison de la mobilisation précoce à laquelle il se voulait associé. Dès lors, *l'immobilisation en gouttière* demeurait leur seul recours ; et il n'est que d'emprunter un exemple à la pratique journalière pour évoquer la situation du malade et du médecin en face de cette méthode :

Voici un sujet qui, porteur d'une hernie inguinale, reçoit le conseil et décide de se faire opérer.

L'intervention se déroule normalement, les suites immédiates sont sans histoire. Dans quelques jours notre homme sera sur pieds, guéri. Or, vers le dixième jour, des douleurs, puis un œdème se déclarent au niveau d'un membre. Le chirurgien ne peut faire autrement que de présenter cette complication comme un imprévisible et inéluctable coup du sort...

Aussitôt, le malade (car il s'agit désormais d'un malade), conformément aux règles thérapeutiques les plus « sages », est condamné à garder le lit quelques semaines supplémentaires et à s'y tenir rigoureusement immobile.

Si tout se passe bien, l'incident sera à peu près oublié... C'est, du moins, ce que l'on assure au patient, non sans lui recommander d'aller passer ses vacances à Aix-en-Provence ou à Bagnoles-de-l'Orne.

Hélas, le voici, dans les mois suivants, impotent plus qu'à demi et affligé d'une jambe beaucoup plus lourde à porter que l'anodine exroissance abdominale de naguère.

Certes, on peut faire encore entendre à l'infortuné que c'est un moindre mal, puisqu'il a eu la chance d'échapper à l'embolie pulmonaire et qu'en somme, comme le dit La Rochefoucauld, « on n'est jamais si malheureux qu'on croit... (ni si heureux qu'on avait espéré !) », mais l'on ne peut guère, de bonne foi, se glorifier d'un tel résultat.

Tel était l'état d'esprit dans lequel un chirurgien résolument optimiste et résolument « conservateur » envisageait le problème pratique du drame post-opératoire... Pour d'autres, la phlébite ainsi comprise, « véritable catastrophe individuelle, familiale et sociale », figurait un *CAS DE CONSCIENCE* tragique.

**

N'était-il pas irritant de se trouver ainsi désarmé devant un mal dont il était, *théoriquement*, si facile de prévenir les navrantes conséquences ?

CAR, AU FOND, DE QUOI S'AGIT-IL ?

Un caillot se forme dans une veine et, de ce fait, menace de mort un sujet qui paraît n'avoir rien fait pour le mériter.

Il n'a pas fallu atteindre le milieu du vingtième siècle pour se convaincre que le moyen le plus rationnel d'éviter le désastre était *d'opposer à ce caillot menaçant un produit anti-coagulant*. Cette idée s'était présentée dès longtemps à l'imagination des cliniciens et plus d'une tentative avait été faite dans ce sens, mais sans grand succès et non sans déboires. Il n'était, en somme, que de posséder la *substance idéale*, c'est-à-dire tout à la fois active et exempte de dangers et dont les effets pussent être suivis, contrôlés, disciplinés en quelque sorte.

L'*Héparine* (découverte par hasard en 1916 par un étudiant de seconde année !) n'est peut-être pas encore la substance idéale, la panacée... N'importe, elle a déjà sauvé de par le monde d'innombrables malades, donnant, par la même occasion, un salubre regain de prestige à l'Art médical.

Son introduction en thérapeutique représente autre chose que l'avènement d'un nouveau médicament parmi tant d'autres et promis peut-être, comme tant d'autres, à une prochaine désaffection et à l'oubli.

Il faut, en effet, reconnaître que, depuis le premier jour où elle fut utilisée, elle suscita tant de féconds travaux que la question du *Traitement des Phlébites a enfin reçu une orientation nettement physiologique* et livré une part utile de son secret. A défaut d'en pouvoir toujours empêcher l'apparition — ce qui est évidemment le but suprême à atteindre — chirurgiens et médecins peuvent désormais, grâce à l'héparine, *s'attaquer avec succès aux manifestations les plus précoces de la thrombose*.

Et, aussi bien, ils font là encore œuvre prophylactique car, *à ce traitement abortif, la phlébite trouvera quelque chose à perdre : son nom, synonyme d'altérations irréversibles*.

Dire que l'héparine doit permettre dans tous les cas, et en l'absence de toute autre thérapeutique, de réaliser cet ambitieux projet est sans doute excessif. Mais, défendons-nous d'être déjà trop exigeants après avoir été si démunis. Ce qui compte, en vérité, dans cette science mouvante qu'est la nôtre, c'est moins la valeur absolue et le « rendement » immédiat d'un mode de traitement que le *progrès* que celui-ci affirme et l'étendue des horizons qu'il ouvre.

La découverte de l'Héparine autorise l'espoir de nouvelles découvertes, qui, n'en doutons pas, mèneront quelque jour à la solution, et c'est ce qui en fait tout le prix.

Dès que M. le Professeur agrégé Jean LAMY m'eut confié comme sujet de thèse, en février 1949, « *LE TRAITEMENT DES PHLEBITES PAR L'HEPARINE* », je me mis en devoir, selon l'usage, de prendre connaissance des travaux parus sur cette question.

La lecture des ouvrages de JORPES, CRAFOORD, MURRAY, G. BAUER... fut pour moi une révélation : ce n'est point l'Héparine seulement et ses indications cliniques que je découvrais, mais tout le vaste problème des *thromboses veineuses*, exposé sous un jour étonnamment neuf.

Encouragé de la façon la plus bienveillante par ceux de mes Maîtres que j'ai justement appelés à juger mon travail, et fort de leur confiance, je m'enhardis bientôt à utiliser les connaissances théoriques que j'avais acquises à des fins pratiques.

Mon but était d'*apprécier ce que l'on peut attendre de ce seul médicament dans la thérapeutique des thromboses veineuses* et de vérifier l'assertion de JORPES selon laquelle il a, dans ces affections, une *valeur véritablement spécifique*.

J'ai réuni en 9 mois une cinquantaine d'observations, dont 22 de malades dont j'ai institué ou dirigé personnellement le traitement — chiffres évidemment modestes en regard de certaines statistiques étrangères mais qui, étant donné la grande variété des formes étiologiques et cliniques que j'ai pu observer, m'ont permis de tirer un certain nombre d'enseignements sur ce mode de traitement et sur l'affection elle-même (1)...

(1) Le relevé complet de ces observations est donné dans les exemplaires dactylographiés de notre Thèse, qui ont été déposés à la Faculté de Médecine.

J'AI DIVISÉ CE TRAVAIL EN QUATRE PARTIES :

La première, après un rappel d'historique, est consacrée à une étude (volontairement abrégée) des propriétés physico-chimiques et physiologiques de l'Héparine. Ces notions ne sont pas sans intérêt pour qui veut saisir les motifs du choix de ce produit dans le traitement des thromboses.

La deuxième est un rappel physio-pathologique et séméiologique sur la maladie thrombosante.

Dans la troisième partie, on trouvera l'exposé du mode d'administration de l'Héparine et de ses indications thérapeutiques.

Dans la quatrième partie, enfin, nous avons exposé les résultats que nous avons obtenus, confrontés avec les statistiques étrangères.

Un mot de terminologie : nous avons souvent employé le mot « phlébite » et presque toujours dans le sens très général de maladie thrombosante, sans préjuger du stade évolutif de celle-ci. Or, si l'on veut bien admettre qu'un thrombose au début n'est pas une phlébite à proprement parler, que la « phlébite » digne de ce nom constitue une phase ultérieure, et déjà une complication, on conviendra de la nécessité de réserver dans l'avenir à ce vocable le sens strict qu'il possède, — quitte à donner à la thrombose un autre nom que « thrombose », puisque, aussi bien ce dernier n'a pas l'agrément de tous les auteurs.

PREMIERE PARTIE

L'HÉPARINE

HISTORIQUE

« Il n'y a pas de raison pour que les savants soient tous d'un côté et les cliniciens tous de l'autre ».

René LERICHE.

Jay MAC-LEAN, au cours de ses recherches sur la purification de la céphaline découvre incidemment, en 1916, dans le Laboratoire de William HOWELL, à l'Université Johns Hopkins de Baltimore, que les deux phosphatides : cardiaque (cuorine d'ERLANDSEN) et hépatique (de BASKOFF), une fois séparées de la *céphaline* (substance reconnue thromboplastique par HOWELL) se montrent douées de vertus *anti-coagulantes*, alors qu'il s'attendait à mettre en évidence des propriétés exactement inverses !

La découverte était d'autant plus sensationnelle, que jamais encore la présence d'aucun anti-coagulant n'avait été constatée dans les tissus de mammifères.

HOWELL s'attacha immédiatement à l'étude de ce problème nouveau et parvint bientôt à extraire, par le procédé habituel d'isolement des phosphatides, une substance active, principalement du foie mais également du cœur, des muscles, des ganglions lymphatiques du chien.

D'ores et déjà, il prévoit le parti qu'on pourra tirer en thérapeutique d'une telle acquisition.

Il définit, en 1918, l'unité de mesure de l'activité du produit : un milligramme empêche la coagulation de 1 à 2 cc. de sang de chat pendant 24 heures à 0°.

En collaboration avec HOLT, HOWELL perfectionne sa première méthode d'extraction et donne à cette substance, si abondante dans le foie, le nom d'*Héparine*.

En 1928, il publie un rapport détaillé sur la question au terme duquel l'*Héparine* est présentée comme un *principe anti-coagulant physiologique*.

Dès 1922, l'*Héparine* avait été aux Etats-Unis introduite dans le commerce mais à des fins seulement expérimentales.

••

La lecture des travaux de William HOWELL donna à penser au chirurgien suédois Clarence CRAFOORD — préoccupé comme beaucoup d'autres d'opposer aux Thromboses des membres un agent thérapeutique efficace — que l'*Héparine* avait trouvé sa place en thérapeutique humaine. Mais, comme il le rapporte lui-même, son

enthousiasme fut tempéré aussitôt, en apprenant que, telle qu'on l'obtient alors, cette substance n'est pas sans posséder une certaine toxicité due à des impuretés, et qu'au surplus son effet anti-coagulant est fugace en raison de son élimination rapide par le rein.



Alors se pose impérieusement le *problème de la purification de l'Héparine*.

En 1933, CHARLES et SCOTT, de l'Université de Toronto, élaborent une nouvelle méthode de préparation à partir du foie de bœuf et, en 1934, à partir des poumons du même animal (CHARLES, SCOTT et FISCHER). La substance ainsi obtenue paraît se mieux prêter à l'analyse chimique et son utilisation clinique peut être désormais envisagée. Néanmoins, pas plus que FISCHER et SCHMITZ (de Copenhague), ils ne parviennent à préciser fermement sa composition chimique.

L'honneur d'élucider la *nature de l'Héparine* était réservé à Erik JORPES, du Karolinska Institutet de Stockholm (1935). C'est de l'analyse de la cendre recueillie après purification de l'Héparine que le biochimiste suédois fait jaillir la solution : il put prouver que cette cendre contenait de l'*acide sulfurique*, corps auquel l'Héparine est redevable de ses propriétés anti-coagulantes.

Un an plus tard, JORPES et BERGSTROM établissaient l'identité de l'Héparine et d'un *ester polysulfurique de mucoïtine*.

CRAFOORD, en coopération avec JORPES met sans tarder le produit ainsi purifié à l'épreuve comme *agent prophylactique des Thromboses*. Cette entreprise à laquelle se consacre également, et dans le même temps, MURRAY, au Canada, est couronnée de succès et fait naître de grandes espérances.

En 1937, aidés en cela par les travaux antérieurs de QUENSEL (d'Uppsal) qui estimait que les cellules dites *Mastzellen d'Ehrlich* sont en rapport plus que probable avec l'appareil vasculaire, HOLMGREN, WILANDER et JORPES démontrent la présence d'Héparine dans ces cellules sous forme de granules électivement colorables par le bleu de Toluidine. Il ne fait dès lors plus de doute que *l'Héparine est le propre anti-coagulant de l'organisme* et que sa sécrétion régit en partie l'état de fluidité du sang.

L'utilisation de l'Héparine comme agent de prévention des coagulations intra-vasculaires connaît dans les pays anglo-saxons et scandinaves une vogue rapide et, aux résultats encourageants de CRAFOORD et JORPES (1937, 1939, 1941) se superposent ceux de MURRAY¹ et BÉST (1938), MURRAY (1940, 1941), WETTERDAL (1941), LEISSNER (1942), ALLEN.

Toutefois, utilisée à cette seule fin, l'Héparine en vient à décevoir les immenses espoirs que l'on avait placés en elle et engage à la prudence maints auteurs *témoins d'accidents hémorragiques consécutifs aux injections de ce produit*.

Fort heureusement, comme le dit Gunnar BAUER, « il est possible de recueillir l'entier bénéfice de l'Héparine sans pour autant l'employer comme agent prophylactique ». Aussi bien, BAUER, CRAFOORD, HELLSTEN, MURRAY recherchent et démontrent le *pouvoir curatif* que possède l'anti-coagulant sur les Thromboses et leurs complications évolutives, sous certaines conditions que BAUER précise en 1940 : il souligne la *triple nécessité* :

- 1° de poser un diagnostic aussi précoce que possible ;
- 2° d'instituer immédiatement un traitement par l'Héparine ;
- 3° d'y associer une mobilisation active des membres.

Il attire l'attention sur l'appoint diagnostique précieux, sinon indispensable, que constitue la *Phlébographie* (dont il codifie la technique avec HELLSTEN, en 1942) et conclut que c'est à un *traitement abortif des Thrombo-embolies veineuses* que peut et doit viser l'emploi de l'Héparine.

Il n'a été fait depuis ces mémorables travaux que des acquisitions de détail. L'une d'elles mérite d'être signalée qui, inexploitée en Europe, représente, semble-t-il, une méthode d'avenir en raison des avantages qu'elle offre : nous voulons parler de l'usage qui est fait aux Etats-Unis, à la suite de LOEWE et ROSENBLATT, de certaines préparations d'Héparine dans lesquelles l'anti-coagulant est additionné d'un « véhicule » qui, entravant l'élimination rapide du produit, étale son effet sans diminuer son activité, la solution étant administrée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire.

Ainsi donc, trente ans d'efforts soutenus, dont JORPES a établi le bilan dans sa remarquable monographie : « *Heparin in the Treatment of Thrombosis* », à laquelle nous avons fait de larges emprunts, ont été nécessaires pour que l'on fût enfin en mesure de combattre rationnellement et avec efficacité cette affection entre toutes *importune* et redoutable que constitue la Thrombo-embolie veineuse.

CHAPITRE PREMIER

Lieu de formation et destinée de l'Héparine dans l'organisme

L'Héparine fut découverte dans le foie. Aussi pensa-t-on tout naturellement que dans cet organe devait se trouver son siège de formation et que, étant donné ses propriétés anti-coagulantes, elle devait être également produite au niveau du *système vasculaire*.

Des tentatives furent alors faites pour l'extraire des parois des gros vaisseaux sanguins. Mais, dans l'ignorance où l'on était de sa nature chimique exacte, ces expériences se soldèrent par un demi-échec.

Les premiers résultats dignes d'attention furent rapportés par FUCHS, en 1930, qui, s'inspirant de la méthode de HOWELL, parvint à mettre en évidence dans certaines parois vasculaires une substance anti-coagulante active.

En 1933, un nouveau pas est franchi grâce au procédé d'extraction qu'élaborent CHARLES et SCOTT et qui permet à ces auteurs d'isoler une Héparine puissamment active à partir du foie, des poumons, de la rate, des reins, etc.

La particulière richesse de ces organes en substance anti-coagulante accréditait l'opinion selon laquelle l'*Héparine est un constituant normal des tissus de l'organisme*.

JORPES, en 1936, reprit les expériences de FUCHS et confirma la présence d'Héparine (dont la constitution chimique était maintenant connue) dans les parois des gros vaisseaux.

Cependant, JORPES n'ayant pu, à deux reprises, déceler d'Héparine au niveau de l'aorte du porc, les résultats antérieurement rapportés eussent paru sujets à caution n'eût le savant suédois observé alors la *coloration élective de l'Héparine par le bleu de Toluidine*. Il sut exploiter ce fait : l'immersion de parois vasculaires dans une solution diluée à 0,01 pour 1000 dudit colorant montra en quelques heures une belle imprégnation des fragments, d'autant plus marquée qu'on est plus proche, sur une coupe transversale, de la lumière du vaisseau.

En collaboration avec HOLMGREN, JORPES approfondit ses recherches. Ces auteurs constatèrent ainsi que les cellules qui prenaient le mieux le colorant étaient les *mastzellen d'Ehrlich*, vieille connaissance histologique. *Ces cellules se trouvent en abondance dans le tissu de soutien qui entoure les capillaires et dans les parois vascu-*

lares. Au niveau de ces cellules, ce sont les *granules* qui s'imprègnent électivement. HOLMGREN et WILANDER (1937) furent en mesure d'affirmer que ces *granules* étaient précisément formés d'Héparine. Ils démontrèrent également que l'Héparine est précipitée par le bleu de Toluidine en solutions très diluées : le colorant déplaçant l'Héparine du sang hépariné celui-ci récupère instantanément son pouvoir de coagulation.

Comme, d'autre part, il était avéré que la teneur en esters sulfuriques des organes parenchymateux était proportionnelle à leur richesse en mastocytes, HOLMGREN, en découvrant que l'aorte du porc est à peu près totalement dépourvue de telles cellules, donna l'explication de l'échec partiel que JORPES avait enregistré quelque temps auparavant.

Grâce à JORPES, HOLMGREN et WILANDER, il fut donc possible d'affirmer, dès 1937, que, partout où il y a des mastzellen, il y a de l'Héparine, et réciproquement (notons que la réciproque est aujourd'hui mise en doute par P. Chevallier, 1948).

Restait encore à assigner à ces cellules chargées de substance anti-coagulante une fonction.

Comme l'écrit JORPES : « les mastocytes, en raison de leur situation autour des capillaires et des petits vaisseaux sanguins, sont à même de déverser leur contenu granuleux dans les liquides tissulaire péri-vasculaires, ou, presque directement dans le courant sanguin, ce qui indique que ces cellules — et avec elles l'Héparine — doivent avoir une fonction physiologique à remplir au profit de la circulation sanguine. ».

Le nom d'Héparinocytes que Robert EHRSTROM, en 1943, avait proposé de donner aux leucocytes sanguins contenant des grains basophiles, JORPES suggère de le réserver aux mastocytes porteurs d'Héparine.

Dès lors, il ne semble pas excessif de considérer l'Héparine comme une *Hormone* puisqu'elle provient de cellules histophysiologiquement spécifiques : déversée dans le sang et les tissus intercellulaires, elle y contribue à maintenir leurs propriétés physiques (JORPES).

L'Héparine n'a pu être décelée dans le sang normal (les méthodes de titrage ne sont pas assez sensibles. Dans certains états pathologiques : choc peptonique, anaphylactique (WILANDER, 1938) et même dans le choc traumatique (CACHERA et DURAND, 1948) au cours desquels le sang perd pour un temps plus ou moins long son pouvoir coagulant, on a pu mettre en évidence, en quantités infimes, la présence d'Héparine dans le sang des sujets).

Elle existe en quantité notable dans les tissus parenchymateux. Ce n'est donc qu'indirectement qu'elle assurerait la fluidité du sang. En tout cas, cela explique que l'Héparine surtout active par voie

veineuse, le soit aussi, mais à un moindre degré, par les voies sous-cutanée, intra-musculaire et intra-péritonéale (LEHMANN et Boys).

Administrée à un sujet par la voie intra-veineuse, *l'Héparine est rapidement excrétée par les reins* (HOWELL et MACDONALD, 1930 - WILANDER, 1938). La sécrétion par les reins d'Héparine est proportionnelle à sa concentration dans le sang. On récupère ainsi 20 à 25 % de l'Héparine injectée dont la nature n'a pas été modifiée. *La plus grande partie est recueillie dans la première heure qui suit l'injection : la quantité est minime après la deuxième heure* (WILANDER).

Il est donc acquis qu'une importante partie de l'Héparine injectée quitte rapidement l'appareil vasculaire.

Produit à structure poly-saccharidique, il est peu probable que l'Héparine entre en combinaison avec un composant du sang ou qu'elle soit vite détruite (FISCHER et WILANDER, 1938).

CHAPITRE II

Etude physico-chimique de l'Héparine

A. — *LA FORMULE CHIMIQUE* de l'Héparine, en dépit des nombreux travaux poursuivis tant en Amérique du Nord que dans les pays scandinaves, n'est pas encore définitivement établie... si tant est qu'elle puisse l'être jamais ! JORPES, dont l'avis est des plus autorisés, écrivait encore en 1946 : « It has been so far impossible to obtain a Heparin preparation which could be considered as pure Heparin with well defined chemical and physiological properties. The possibility of obtaining such a substance seems on the contrary to be very remote. ».

On sait seulement de façon quasi certaine qu'il s'agit d'un *mélange d'esters poly-sulfuriques* (où domineraient les triesters) d'un polysaccharide à grosse molécule. Ce polysaccharide paraît devoir s'identifier à celui-là même que contient l'*acide mucoïtine sulfurique*. On avait cru d'abord à une identité avec l'acide chondroïtine sulfurique. Mais, JORPES et BERGSTROM, en 1936, ayant trouvé que la molécule d'hydrate de carbone contenue dans l'Héparine était une glycosamine et non, comme on le pensait, une galactosamine, les préparations purent être alors définitivement considérées comme des esters polysulfuriques de mucoïtine.

L'Héparine présenterait donc des analogies de structure avec les mucines du mucus, des liquides synoviaux, intrakystiques, etc...

C'est aux *groupes sulfonés* qu'elle contient que l'Héparine doit sans aucun doute son pouvoir anti-coagulant et, aussi bien, elle est de tous les produits organiques, celui qui possède la *plus forte teneur en acide sulfurique (45 %)* (tous les anti-coagulants synthétiques connus sont d'ailleurs des acides polysulfoniques). Rappelons que, malgré cette notion fondamentale, la *synthèse de l'Héparine* n'a encore pu être effectuée et qu'il n'a pas été possible d'obtenir cette substance à l'état cristallisé, ce qui n'est pas pour surprendre puisqu'on sait que les polysaccharides ne cristallisent pas au sens propre du mot.

La molécule d'Héparine se comporte comme un *acide monobasique*, capable de fixer deux atomes de baryum et de former des sels vrais à l'aide du groupe carboxyle dérivé d'un acide uronique, l'acide glycuronique (WOLFROM et RICE, 1946). Elle se combine donc aux albumines basiques et FISCHER et SCHMITZ (1933) avaient montré que l'Héparine déplace le point isoélectrique de l'albumine du côté acide.

La solution d'Héparine est stable et résiste une heure à l'ébullition. Elle est décomposée à 250°. Son sel de sodium est aisément soluble dans l'eau. Elle résiste également aux enzymes (l'hirudine au contraire est détruite par la trypsine, WALDSCHMIDT et LEITZ, 1930) et à la plupart des réactifs chimiques.

Ajoutée *in vitro* à du plasma, l'Héparine se dissout et reste à l'état libre. Mais elle se fixe aux protides si l'on porte le mélange vers 50°, ce qui explique la diminution bien connue de la coagulabilité à cette température (CHEVALLIER). La coagulation serait accélérée par des extraits d'organes parce qu'ils contiennent des albumines basiques qui fixent l'Héparine (FISCHER).

B. — *LES PROPRIETES PHYSIQUES* de l'Héparine ont été soigneusement analysées par WILANDER, en 1938.

Sa haute teneur en esters sulfuriques donne à l'Héparine une charge électrique extraordinairement puissante.

En dépit de son haut degré d'ionisation dû à cette forte charge électro-négative, l'Héparine présente une *pression osmotique* remarquablement basse en solution aqueuse. Contrairement aux oxalates, elle n'a pas d'influence osmotique sur les cellules rouges du sang et n'en provoque la rétraction ni *in vivo* ni *in vitro*.

La capacité qu'on a reconnue au sulfate de protamine de neutraliser son pouvoir anti-coagulant ressortit sans doute à la charge électro-positive de ce sel (CHARGAFF et OLSON, 1938).

En définitive, il semble bien que l'intervention de l'Héparine dans le processus de coagulation sanguine relève d'un phénomène physico-chimique, dont rendent compte la très forte charge électro-négative et la haute teneur en acide sulfurique de ce produit.

CHAPITRE III

Données physiologiques

L'Héparine se présente comme un anti-coagulant et, mieux, comme le principe anti-coagulant physiologique qui régit de façon indirecte le maintien de la fluidité du sang.

I. — ANTIGOAGULANTS ET PROCESSUS DE COAGULATION SANGUINE

On sait que sous le terme générique d'anti-coagulants sont rangés de nombreuses substances dont l'effet ultime est le même puisque toutes empêchent le sang de coaguler mais qui diffèrent sensiblement si l'on considère (PÉRONNET) :

- d'une part, leur origine ;
- d'autre part, leurs modalités d'action.

A. — Origine des anticoagulants

« Les anti-coagulants ont des origines très diverses et on ne peut les rattacher les uns aux autres par aucun lien chimique. »

a) *Certains présentent une composition parfaitement déterminée et sont fournis :*

- soit par la chimie minérale : fluorures alcalins ;
- soit par la chimie organique simple : oxalates, citrates alcalins ;
- soit par la chimie organique plus complexe : liquoïde - ROCHE, dicoumarine, Moranyl.

b) *d'autres dont la constitution chimique n'est encore qu'imparfaitement connue sont extraits des organismes animaux par voie chimique ou biologique : peptones, gélatine, hirudine, Héparine.*

B. — Modalité dominante d'action

La coagulation du sang, phénomène simple en apparence, est en réalité d'une telle complexité, que, depuis la première théorie proposée par SCHMIDT (1861), des amendements ont été sans cesse apportés à sa conception.

Elle se décompose en plusieurs phases et reconnaît l'intervention de multiples facteurs.

Schématisons le phénomène :

1) *dans un premier temps,*

La PROTHROMBINE, dont le taux dans le sang est fixe et dépend de l'état du parenchyme hépatique (c'est une euglobuline édifiée par le foie à partir de la vitamine K), s'unit à la THROMBOPLASTINE catalyseur physico-chimique phosphoré que l'on retrouve dans la salive, le lait et tous les tissus : poumons, cerveau, muscles... mais aussi au niveau des leucocytes, des plaquettes, dans le plasma sanguin (son taux est accru par les traumatismes tissulaires au cours des interventions).

Cette union de la prothrombine et de la thromboplastine ne peut se faire qu'en présence de CALCIUM ionisé et elle aboutit à la formation d'un complexe duquel est issue la THROMBINE.

2) *dans un deuxième temps,*

qui est la phase visible (CHEVALLIER), la thrombine ainsi formée qui agit à la façon d'un enzyme, dénature le FIBRINOGENE (globuline d'origine réticulo-histiocytaire et surtout hépatique) et le transforme en FIBRINE, laquelle possède toutes les propriétés des protéines dénaturées.

La coagulation est dès lors obtenue.

3) *dans un troisième temps,*

le caillot se rétracte (synérèse) pour s'organiser ensuite et subir enfin une transformation conjonctive...

Les deux premiers temps seuls nous intéressent ici.

QUEL EST, DANS CETTE SUCCESSION DE PHÉNOMÈNES, LE RÔLE AUQUEL PEUVENT PRÉTENDRE LES ANTI-COAGULANTS, LA PLACE OU ILS INTERVIENNENT :

a) *certaines jouent sur la première phase de la coagulation :*

- Soit qu'ils bloquent la synthèse hépatique de la prothrombine, se comportant comme une antivitamine K (et, par conséquent, *in vivo* seulement), telle la dicoumarine ;
- Soit qu'ils agissent directement sur la prothrombine : peptones, Héparine,

Ou encore sur les ions Ca : oxalates, fluorures, citrates ;
et même sur la Thromboplastine : moranyl, dicouramine, Héparine (directement ou indirectement ?).

b) *d'autres affectent la deuxième phase :*

- ce sont des anti-thrombines : Héparine, Hirudine, certains acides aminés ;
- et des anti-fibrinogènes : Na Cl, sulfate d'ammonium, liquoïde - ROCHE, Hirudine.

II. — MODE D'ACTION DE L'HÉPARINE

Elle exerce donc son *action sur les deux premiers temps de la coagulation*, sur la thrombine comme sur la prothrombine ; son action serait dix fois plus importante sur celle-ci (FERGUSON, 1937).

Son pouvoir ne se peut manifester qu'en présence d'un *co-facteur plasmatique*, fraction de la sérum-albumine, l'anti-thrombine normale du sérum (QUICK, 1938).

A l'état physiologique, le rôle de l'Héparine, constituant normal des tissus, n'est pas formellement élucidé.

On pense que sa tâche première est de *compenser l'effet* de la thrombo-plastine (directement ou indirectement, par l'intermédiaire de la prothrombine) et de maintenir un équilibre que celle-ci ne demande qu'à rompre dans le sens de la coagulation. « The Heparin could counteract undesired coagulation by taking care of small quantities of Thrombo-plastin » (JORPES).

La réactivation de la Thrombine, inhibée par l'Héparine, par addition d'une quantité appropriée de kinase, montre qu'entre la Thrombine et l'Héparine il n'existe qu'une union lâche.

Nous avons vu, à cet égard, le pouvoir que possède le bleu de Toluidine et le sulfate de protamine d'annihiler l'action de l'anti-coagulant.

III. — EFFETS DE L'HÉPARINE IN VIVO

On a pu constater *expérimentalement* que les préparations imparfaitement purifiées sont toxiques.

Une simple dose de produit purifié injectée à des chiens et à des rats augmente le temps de coagulation jusqu'à une heure environ (JAQUES, CHARLES et BEST, 1938).

Le degré de l'effet anti-coagulant et sa durée sont directement proportionnels aux quantités d'Héparine injectée : les fortes doses augmentent plus et plus longtemps que les petites le temps de coagulation.

Injectée par voie intra-musculaire, l'Héparine est vingt fois moins active que par voie intra-veineuse, tout en l'étant deux ou trois fois plus que par voie sous-cutanée. Elle est totalement inactive per os.

Il est généralement admis qu'il n'y a *pas de « phase négative »* dans le temps de coagulation au moment où l'effet de l'Héparine administrée se dissipe ; autrement dit, le sang ne devient pas temporairement hyper-coagulable. REINERT et WINTERSTEIN, cependant, trouvèrent une accélération secondaire de la coagulation

dans certains cas, après des injections répétées de très fortes doses d'Héparine.

Ainsi que l'ont montré les premiers, HEDENIUS et WILANDER (1), l'injection intra-veineuse d'Héparine pure ne provoque *aucune modification*, ni de la tension artérielle, ni de la température, ni du nombre des leucocytes, ni du rythme respiratoire, ni de la vitesse de sédimentation. Il n'y a pas de symptômes subjectifs désagréables.

(1) La première piqûre intra-veineuse d'Héparine pratiquée chez l'homme le fut par HEDENIUS, en 1937... sur lui-même ! Il n'y eut aucun incident.

DEUXIEME PARTIE

BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES ET CLINIQUES
du TRAITEMENT, par L'HÉPARINE, de la THROMBOSE

CHAPITRE PREMIER

Bases physio - pathologiques du traitement

Nous n'avons pas l'intention d'entrer dans le détail des multiples théories pathogéniques qui ont été proposées. C'est d'ailleurs là un chapitre en pleine évolution *et toute synthèse est, à l'heure actuelle, encore impossible.*

Nous bornerons donc notre étude à un aperçu sur le déterminisme de la thrombose veineuse et sur son mode d'installation, rappelant, d'une part, certains facteurs bien connus ; attirant l'attention sur quelques autres qui sont souvent négligés ; sur d'autres enfin qui — simples hypothèses — méritent peut-être d'être envisagés.

A. — ESSAI PATHOGENIQUE

On reconnaît classiquement à l'origine des Thromboses, l'action conjuguée de plusieurs facteurs :

- *Stase sanguine,*
- *Modifications dans la composition du sang,*
- *Altération endothéliale.*

Dans l'état actuel de nos moyens d'investigation, leurs rôles respectifs dans le déterminisme même de la coagulation intravasculaire, paraît difficile à prouver.

Il semble qu'il s'agisse bien là de conditions favorisantes ou même préparantes, mais rien de plus. On ne saurait tirer argument de leur fréquence, voire de leur constance dans les suites opératoires — du moins, en ce qui concerne les deux premiers facteurs — puisque 95 à 99 % des opérés s'en accommodent sans en pâtir.

C'est le facteur déclenchant, la cause catalysante qu'il faudrait connaître et qui nous échappe...

Si l'on admet, et cela paraît bien nécessaire pour expliquer la formation du caillot et sa fixation à la paroi veineuse, si l'on admet l'existence d'une *altération endothéliale primitive*, le problème trouve une solution satisfaisante : l'altération constitue un point d'appel, l'hypercoagulabilité du sang fait le reste.

De toute façon, la nature propre de cette lésion endothéliale reste à établir. Dans certains cas, il peut s'agir d'un traumatisme opératoire direct. Ailleurs, l'altération reconnaît une origine toxi-

que : produits de désintégration, albumines étrangères, toxines, etc..., ou encore asphyxique : stase + ischémie tissulaire (ROSKAM).

Parfois l'*origine infectieuse* ne prête guère à discussion : altération endothéliale microbienne, donc ? Mais, dans la majorité des cas d'étiologie chirurgicale, l'infection est des plus douteuses...

Aucune de ces hypothèses qui ne soit plausible ; aucune ne peut être tenue pour exclusive.

Toute tentative pour établir une pathogénie univoque des thromboses est vouée à l'échec.

Au surplus, comment ne pas être frappé par les variations que subit le tableau clinique d'un cas à l'autre, et non seulement d'une étiologie à l'autre mais avec la même cause provocatrice.

La Thrombose, maladie de sensibilisation, maladie allergique... c'est là une hypothèse à laquelle on est, pour bien des raisons, tenté de souscrire.

ETAT DE SENSIBILISATION LOCALE, au niveau de la paroi veineuse ? SCHROEDER, AUDIER, LAUBRY et LOUVEL, L. GERSON, parmi d'autres, ont évoqué cette possibilité. Les avis diffèrent (mais ne divergent pas forcément) dès qu'il s'agit de préciser à quel élément particulier (microbien, toxique, etc...) est sensibilisée la veine. Mais songeons à l'Asthme et à bien d'autres diathèses ; à ces sujets qui, avec des produits irritatifs très divers, font la même réaction...

ETAT DE SENSIBILISATION GÉNÉRALE sanguine ? hépatique ? endocrinienne ? Qu'en savons-nous ?...

Quoiqu'il en soit, on trouve, en faveur de cette hypothèse « allergique », des faits probants : recrudescence des thromboses à certaines saisons ; « atteinte globale de tout le tissu mésenchymateux du membre » (GERSON) ; parenté morphotypologique entre la plupart des sujets atteints : nerveux, obèses, dysménorrhéiques, insuffisants veineux... ; l'hérédité « veineuse », si fréquente.

Il faut, de toute évidence, chercher la solution du problème pathogénique, non seulement, comme on ne l'a, à mon sens, que trop exclusivement fait, dans les conditions d'apparition per et post-opératoires, mais également (et surtout, car toute la prophylaxie y est subordonnée) dans les *éléments de prédisposition, de prédestination pré-opératoires*.

Nous ne savons rien de précis sur le « *terrain phlébitique* », or ce terrain existe et possède une unité certaine : c'est le dénominateur commun qu'il s'agirait de déceler.

On peut ainsi se demander si la Thrombose n'est pas en puissance chez certains sujets, n'attendant qu'une prétexte pour se déclencher. Nous dirons plus : tout se passe comme si, ce prétexte, la Thrombose le choisissait, dédaignant parfois celui qui lui est ostensiblement offert. Dans telle famille à *phlébites*, telle aura une phlébite après un accouchement, tel autre franchira sans encombre le

cap de maintes « provocations » thrombogènes et endurera une phlébite à la suite d'une grippe ou d'un simple effort ou de moins encore. Nous en avons observé maints exemples.

A défaut de connaître la cause déclenchante exacte, il est, à tout le moins, un facteur que l'on peut appeler pré-déterminant, c'est le *déséquilibre humoral* dont l'expression essentielle est l'*Hypercoagulabilité sanguine*.

Jusqu'à présent, on s'est surtout préoccupé de chercher les *témoins positifs* de ce trouble : augmentation de la prothrombine, de la thrombine (excès de thrombine + ralentissement circulatoire $\rightarrow$ thrombose, LENGGENHAGER), du fibrinogène, du Ca, accroissement de la viscosité sanguine, etc...

Tant qu'on a ignoré l'existence dans l'organisme de principes anti-coagulants on n'a pu faire cas de ceux-ci. On connaît maintenant l'*Héparine*.

Cette *hypercoagulabilité*, ne pourrait-elle être la conséquence d'un déficit en produit anti-coagulant (héparine seule ou conjuguée à d'autres substances « anti ») ? déficit qui pourrait d'ailleurs être directement responsable de l'augmentation du taux des éléments opposés : prothrombine, thrombokinase, etc... dont la production ne serait dès lors plus freinée, contre-balancée...

Déficit résultant de l'agression, opératoire ou autre, soit :

1° *local* au niveau des *mastzellen* — cellules histophysiologiquement spécifiques — qui jouxtent la paroi des vaisseaux à circulation lente et qui « sécrètent » l'héparine ;

2° soit « *central* » d'origine hépatique, pulmonaire (organes les plus riches en héparine), endocrinienne...

— Sans tomber dans un finalisme excessif, on peut penser que si les *mastzellen* riches en héparine bordent les petits vaisseaux à circulation ralentie c'est qu'ils y ont un rôle précis à remplir : empêcher le sang de coaguler là où les conditions circulatoires sont le plus favorables à la thrombose.

— N'oublions pas que la thrombose veineuse est dans l'immense majorité des cas un *phénomène de coagulation localisée*.

Supposons qu'en un point d'une veine fasse défaut la sécrétion mastocytaire d'héparine ; la thromboplastine, ainsi libérée de son attache compensatrice à l'héparine, déclenche la coagulation, et le caillot se fixe au point même où il est né. (L'Héparine n'agit pas seulement sur la deuxième phase de la coagulation, elle est aussi considérée comme un antagoniste de la thrombokinase ; l'Héparine inhibant la thrombokinase, bloque aussi la prothrombine qui ne peut dès lors plus se transformer en thrombine, JENTZER).

— Le lever précoce, l'activation mécanique de la circulation (relative d'ailleurs chez un sujet dans les valvules veineuses sont « insuffisantes ») ne suffit pas toujours à empêcher la thrombose car elle ne peut prétendre à corriger cette supposée altération histophysiologique.

Resterait à envisager les *rapports des mastzellen et des plexus sympathiques péri-vasculaires*. Le rôle du spasme n'est pas douteux : « Le spasme par lui seul peut-il provoquer la thrombose ? » (LERICHE). On ne peut répondre. En tout cas, il est de fait que les *interventions sympathiques ont un effet hypocoagulant*, comme l'a constaté FONTAINE.

En définitive, nous ne possédons encore sur la pathogénie des thromboses aucune notion certaine. Nous sommes réduits à formuler des hypothèses — et des hypothèses qui cadrent avec les résultats thérapeutiques que permet d'obtenir l'Héparine — « sanction pratique, qui est la meilleure excuse d'une pathogénie » (LAUBRY et LOUVEL).

Le temps et le moyens nous ont manqué pour tenter d'y apporter une confirmation ou un démenti expérimentaux.

B. — PHYSIO-PATHOLOGIE

Quelle que soit la cause déterminante de la coagulation, il y a un caillot dans la lumière veineuse et il adhère à la paroi.

Selon les rapports que ce caillot (considéré dans son ensemble : agglutinat plaquettaire et leucocytaire primaire + thrombus rouge secondaire) présente avec l'endoveine, OCHSNER et de BAKEY ont établi une distinction qui éclaire de façon séduisante certains points de physio-pathologie.

Ces auteurs séparent *Thrombo-Phlébite* et *Phlébo-Thrombose* dont les caractéristiques respectives seraient les suivantes :

a) *Thrombo-phlébite* :

Participation importante de la paroi ;

Contact massif et intime du caillot avec l'endothélium veineux — Réaction inflammatoire (lymphangite péri-veineuse, infectieuse ou non) de tout le paquet vasculaire — Extension de proche en proche de la thrombose, obstruction vasculaire et nutrition déficiente de la paroi.

b) *Phlébo-thrombose* :

Caillot libre dans la lumière, retenu seulement à la paroi par une fine amarre ;

— Pas d'obstruction, caillot libre et flottant, réaction pariétale quasi nulle.

EN SOMME :

— dans le premier cas, il y a échange de mauvais procédés entre le vaisseau et le caillot (thrombose adhésive de FONTAINE) les signes cliniques locaux sont au maximum, les embolies sont rares ; elles se produisent soit par émiettement du thrombus, soit... par migration d'un embole provenant du membre opposé, lequel a élaboré sans bruit une phlébo-thrombose (HOMANS, BAUER).

— *dans le deuxième cas, il n'y a pas de signes nets au niveau des membres mais une tendance toute particulière à l'embolie pulmonaire (thrombose emboligène de FONTAINE).*

En faisant la part du *spasme* — indiscutable — on peut, croyons-nous, *concevoir ainsi la façon dont se fait l'évolution en l'absence de tout traitement :*

1^o La Phlébothrombose est parfois le premier stade d'une thrombo-phlébite, auquel cas un spasme surajouté fixe le caillot — d'abord libre et mobile — à la paroi ;

2^o Ailleurs, la thrombo-phlébite s'installe d'emblée, le spasme étant contemporain de la formation du thrombus. Peut-être même le précède-t-il ;

3^o Dans une dernière éventualité, le spasme local est absent ; la phlébo-thrombose inaugurale ne change pas d'état ; elle va se révéler rétrospectivement par une embolie pulmonaire.

L'hypothèse selon laquelle la thrombo-phlébite serait l'expression d'un processus infectieux alors que la phlébo-thrombose serait toujours aseptique est, sans doute, d'un schématisme excessif.

Cette distinction — la terminologie en fût-elle sujette à critique — traduit de façon pertinente les surprenantes modalités d'évolution que l'on observe d'un cas à l'autre. Du point de vue physiologique, elle s'explique par l'*aptitude variable du caillot à se rétracter*. L'étude de ce dernier phénomène a été négligée, elle mérite d'être poursuivie attentivement : « Nous sommes intimement convaincus qu'un jour la biochimie nous fournira l'explication pourquoi une même thrombose évolue tantôt vers l'une tantôt vers l'autre de ces deux formes. Ce jour-là un grand pas aura été fait dans la prévention de l'embolie pulmonaire » (FONTAINE).

CHAPITRE II.

Bases cliniques du traitement

Semeiologie. — Phlébographie.

Recherches para-cliniques

Posons d'abord en principe que l'étude d'une thrombose veineuse doit commencer avant même l'intervention qui la déclenche. Il ne fait guère de doute que l'intervention ne CRÉE pas la maladie : elle ne fait que l'*amorcer* en rompant un équilibre sanguin précaire. Si l'on veut bien admettre qu'une *thrombose veineuse n'est pas un accident purement local mais bien une maladie générale*, on refusera de penser qu'une simple laparotomie, une anodine cure de hernie, maints incidents plus bénins encore puissent être fondamentalement responsables d'un tel bouleversement.

Ainsi donc, rechercher les caractéristiques du terrain de prédisposition à la thrombose ; puis, à un stade ultérieur, objectiver le processus de coagulation intra-vasculaire, apprécier ses « intentions », surveiller ses progrès ne sont pas de vaines spéculations. Ce sont les conditions mêmes de la bonne conduite d'un traitement à l'Héparine. Ce sont aussi les conditions de son succès. Et c'est une entreprise possible grâce à l'exploration clinique, phlébographique et aux enquêtes de laboratoire.

Quel intérêt, en effet, y aurait-il à s'appesantir sur les moindres détails de l'examen d'un candidat à la phlébite si l'Héparine était apte à agir avec une égale efficacité sur n'importe quel individu, sous n'importe quelle latitude, dans n'importe quelle circonstance pathologique, à n'importe quel stade de l'affection et — il n'est pas superflu de le souligner — quelle que fût la situation sociale du patient.

Or, il n'est guère de médicaments dont les indications paraissent, pour une maladie donnée, plus large que celle de l'Héparine et ne soient en réalité plus précises, plus limitées, si l'on en veut recueillir le plus grand bénéfice. Tel fera le procès de cette substance qui aura dédaigné de se soumettre aux rigueurs de son emploi. Tel autre s'enthousiasmera sur quelque résultat spectaculaire isolé qui, le lendemain, demeurera confondu par un échec enregistré dans des conditions pourtant semblables en apparence.

C'est donc dans un esprit de sévère discrimination que l'on doit envisager le problème clinique et biologique des thromboses et celui de leur traitement par l'Héparine.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous appellerons *premier stade* ce que l'on étudie d'ordinaire dans l'étiologie de l'affection. Il comprend les causes générales de production et constitue, en quelque sorte, une phase préparatoire qui mérite de prendre place dans l'évolution générale.

Au stade suivant, après l'intervention, (ou toute autre cause provocatrice, quelle qu'elle soit ; mais nous aurons surtout en vue les thromboses post-operationem) la thrombose est amorcée. D'abord silencieuse, elle progresse et va s'extérioriser de façon d'abord discrète. Il faut devancer l'apparition de signes trop manifestes et rechercher de parti pris les indices d'une coagulation intra-vasculaire, dès l'intervention accomplie.

Le troisième stade constitue la période d'état, tenue naguère pour le syndrome de début. Un œdème même léger signe en effet l'existence d'un thrombus déjà oblitérant et extensif. Plus le temps passe, plus le mal perd sa possibilité de régresser.

Le quatrième stade est celui des lésions irréversibles. Il ne présente qu'un intérêt restreint pour le sujet qui nous occupe.

STADE I

A) Le candidat à la thrombose.

Il existe un certain nombre de conditions favorables au développement d'une thrombose veineuse :

- Les unes *sont locales* ; au niveau du système veineux périphérique ;
- Les autres concernent la *constitution* du sujet, le terrain de *prédisposition* ;
- Il en est enfin d'ordre *général* : circonstances extérieures.

1° Causes favorisantes locales : antécédents « veineux ».

Tel sujet qui a eu autrefois une Phlébite (avec ou sans complication embolique), celle-ci n'eût-elle laissé aucune trace clinique évidente, est plus que tout autre menacé d'une récurrence si le prétexte lui en est offert. Cette récurrence ne se produira pas nécessairement sur le même territoire veineux.

Le fait capital, dont il faut se bien pénétrer, est qu'une embolie pulmonaire, non seulement, ne demande qu'à récidiver, mais que cette récurrence risque fort d'être plus grave que la première attaque. Pour BARKER, elle serait mortelle une fois sur cinq.

Dans notre statistique, sur 55 cas, 6 cas étaient des récurrences de thrombose.

OBSERVATION 15. — (Docteur André JEAN, Service du Pr. MOIROUD).
Mme B..., 27 ans.

Accouchement prématuré de 7 mois, le 26 septembre 1948. Fœtus né viable.

La malade avait eu des métrorragies dès le 4^e mois de sa grossesse. Retour de couches au 40^e jour.

Depuis le mois de janvier, métrorragies très fréquentes et abondantes. Anémie consécutive assez marquée.

Curettage, le 6 avril 1949.

Deux jours après, nouvelles pertes de sang.

La nuit qui a suivi le curettage, **douleur pré-talonnière** et mollet lourd, dur à certains moments. Bientôt, douleur à la face interne de la cuisse gauche. Insomnie. Température 38°.

Ces signes dont la malade ne fait pas mention, ne retiennent pas l'attention.

Le 8 avril, violente douleur thoracique avec malaise lipothymique. dyspnée douloureuse. Température M. 37°2, S. 37°5.

Le 9 avril, H. 2×100 mg. Température M. 37°4, S. 37°6.

Le 10 avril, toux sans expectoration. Héparine 2×100 mg. Température 37°6 et 37°9.

La température revient définitivement à la normale dès le lendemain. L'H. est continuée 6 jours durant : 4 jours à 2×100 mg. et 2 jours à 100 mg. Pas le moindre œdème.

Guérison sans incident. Lever le 14 avril.

La malade conserve une douleur pulmonaire résiduelle.

La jambe gauche est plus « lourde » que l'autre et plus sensible à la fatigue.

Malade très neurotonique. Hémorragie rétinienne il y a 5 ans d'origine émotive.

Critique : TRES BON résultat malgré un traitement un peu tardif et des doses très réduites.

Dose totale : 1.500 mg.

Durée du traitement : 9 jours.

A noter ce fait ahurissant : Nous avons parlé d'une douleur pulmonaire résiduelle. Ce point de côté isolé a persisté 2 mois sans aucun autre signe fonctionnel, sans signe objectif jusqu'au jour où, dans un effort de toux, la malade... ayant rejeté un crachat unique de sang noirâtre, toute douleur a disparu et l'état général s'est subitement amélioré.

OBSERVATION 41. — Personnelle... Mme B..., 27 ans.

Cette malade a déjà fait l'objet d'une observation (Obs. n° 15).

Cette malade depuis sa thrombo-embolie du mois d'avril n'a conservé que des douleurs résiduelles légères de la jambe atteinte.

Ces métrorragies continue. Elle revoit le Dr JEAN le 10 août. Elle entre le 16 à l'hôpital (Service de M. le Pr. MOIROUD) où elle est alitée. Elle ressent dans le lit des fourmillements, de la lourdeur des jambes.

Le 7 septembre, douleur scapulaire gauche brutale, toux, dyspnée, malaise ; l'interne de garde diagnostique une embolie pulmonaire, fait aussitôt une piqûre d'Héparine de 150 mg. Température 38°1. Le lendemain, tous les symptômes se sont dissipés. La malade, avertie de la menace qui pèse sur elle, de sa propre initiative, mobilise activement ses membres inférieurs.

Opérée le 16 septembre. Ovario-appendicectomie. Trois jours après l'intervention, frisson généralisé, refroidissement, malaise. Le soir, température 38°6. Le lendemain, douleur talonnière gauche puis, simultanément, surale et thoracique. Je prescris immédiatement : Héparine 400 mg. par jour en 4 injections. Le soir, la température est montée à 39°1. Le lendemain, elle est redescendue à 37°6. Héparine 250 mg. en 3 injections.

Observation n° 41

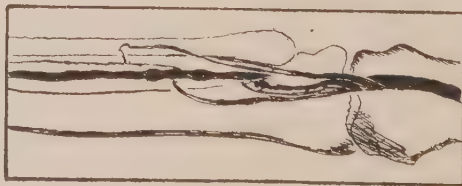
6/3. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30.

■ = 100 mg

← INTERVENTION

← Thrombose

Lever - PHLEBOGRAPHIE

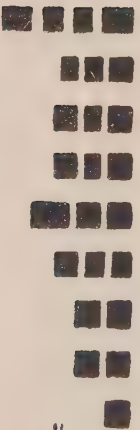


SORTIE

140 .. 40°
120 .. 39°
100 .. 38°
80 .. 37°

Mme. BRU ... 27 ans.

■ = 2300 mg



la 4^e n'ayant pas été faite. Tous les signes disparaissent, la température dans les jours suivants, ne dépasse pas 37°4. L'Héparine est poursuivie 5 jours à doses décroissantes.

Le 23 septembre, PHLEBOGRAPHIE (Pr. Agr. LAMY et moi-même). Les veines profondes au niveau des deux membres sont bien perméables mais paraissent amincies au niveau de la jambe (voir ci-contre).

Le 21 septembre, G. R. 3.860.000, G. B. 11.200, plaquettes 320.000.

Guérison immédiate parfaite.

A noter que cette malade, dans les semaines suivantes, s'est plainte d'une sensation de malaise et de lassitude générale. Elle ne présente aucun symptôme objectif ; ses poumons vus en radioscopie sont d'une transparence parfaite. L'état général s'est subitement amélioré lorsque la malade, décidément coutumière du fait, a expectoré 8 jours après un crachat hémoptoïque unique qui l'a soulagée de tous ses maux.

Critique : EXCELLENT résultat, l'Héparine a agi très rapidement et la PHLEBOGRAPHIE a montré une guérison anatomique parfaite de la première thrombo-embolie du mois d'avril.

OBSERVATION 45. — Personnelle. Mme B..., 44 ans.

Appendicectomie, le 18 octobre 1949. Avant l'intervention, T. C. : 5' ; T.S. : 5' 30" (Dr A. JEAN).

Le 20, vers 19 heures, douleur insidieuse et d'intensité progressive à la face interne de la cuisse droite ; puis, la douleur atteint le mollet et enfin, à minuit, la région talonnière. Impotence fonctionnelle presque absolue. Pas d'œdème.

Le 21, impotence fonctionnelle totale. A l'examen, mollet douloureux, signe d'Homans + ; léger œdème localisé à la face interne de la cuisse, T.C. : 7'.

Héparinothérapie. A la fin de la journée, la malade remue facilement le pied et fléchit le genou. A minuit, toute douleur a disparu.

Le 22, amélioration considérable. A droite : mollet souple, non douloureux. A gauche, mollet sensible. Le 23, toux, point de côté gauche peu intense mais net, dyspnée modérée. Nous faisons ajouter à chaque injection d'Héparine, 2 cc. de Syncaïne à 1 p. 200. A l'auscultation, aucun signe pulmonaire. Pas de matité des bases.

Le 24, la malade se lève et fait à pied les cinquante mètres qui la séparent du service de Radiologie-Radiographie thoracique : aucune image suspecte.

Apparition d'une ecchymose peu extensive au niveau de la plaie d'appendicectomie. Epreuve du lacet : négative.

Numération et formule sanguines : G.R. 4.020.000 - G.B. 9.800 - Plaquettes 200.000 - Amélioration de jour en jour.

Le 31-10-49 PHLEBOGRAPHIE BILATERALE (Dr Emile BOURDONCLE) bonne perméabilité des systèmes veineux profonds.

Le 1-11 arrêt de l'Héparine.

A noter dans les antécédents de la malade une phlébite gauche en 1935 à la suite d'une rupture tubaire opérée. Immobilisation en gouttière 47 jours. Reprise de la marche très pénible : 15 jours de quasi-impotence. Œdème très important. N'a repris son activité que 6 mois après. 5 ans après, les deux jambes étaient redevenues semblables, d'une circonférence à peu près égale.

Tempérament nerveux, très émotif, « évanouissement facile ». Insuffisance veineuse, varices (pas de phlébite avérée chez les ascendants).

La malade quitte l'hôpital le 6 octobre, donc 18 jours après son opération, sans œdème, sans la moindre douleur, apyrétique, avec un très bon état général.

Critique : EXCELLENT résultat.

Dose totale 3.025 mg. d'Héparine.

Durée du traitement : 12 jours.

A noter que chez cette malade qui avait eu naguère une phlébite gauche, la thrombose est survenue cette fois-ci à droite. Que la Phlébographie a montré la perméabilité des vaisseaux veineux autrefois lésés et l'absence de séquelles.

Des *varices* simples, essentielles et bien « compensées » ne constituent pas, semble-t-il, un facteur nettement prédisposant. Nous estimons qu'il en va tout autrement si ces varices ont été sujettes à des poussées inflammatoires, si, d'une façon ou d'une autre, elles se sont compliquées.

OBSERVATION 46. — (Pr. Jean PIERI), M. C..., 36 ans.

Début, le 3 octobre, par une macule rouge saillante apparue sans cause apparente à la face interne du mollet gauche et qui se présente comme un segment veineux superficiel enflammé : sensation de cuisson, prurit, fièvre légère quelques jours après. Le malade avait fait des efforts importants dans les jours précédents (vendanges).

Cette macule rouge progresse vers la racine du membre et prend l'apparence d'un cordon veineux d'une dureté ligneuse et douloureux.

En une semaine, la crosse de la saphène est atteinte, la marche est difficile, la jambe lourde, malhabile. Le malade est subfébrile, un œdème apparaît sur le pied, plus accentué le soir. Des crampes se surajoutent à ces divers phénomènes. Cette « périphlébite » est traitée par pénicilline et sulfamides, le malade continue à marcher mais de plus en plus difficilement.

Le 21 octobre, fièvre à 38° et malaise général.

Vers 21 heures, suffocation, point de côté droit très violent, dyspnée, sueurs froides. Température, 39°3. Le malade est admis à l'hôpital et reçoit 300 mg. de dicoumarol.

Le lendemain, la température se maintient. Expectoration hémoptoïque assez importante. La jambe gauche est enflée, tendue, violacée. La saphène interne est dilatée et enflammée. Le membre s'immobilise en demi-flexion. Le malade crache du sang à plusieurs reprises, son état général est grave. La température atteint 39°4. Le 23, nouvelle embolie pulmonaire dans la nuit. Nous voyons le malade le 24. Héparine : 350 mg. par 24 heures.

Cette posologie est maintenue pendant plusieurs jours ; une amélioration générale et fonctionnelle extrêmement rapide se manifeste, mais la température persiste entre 37°6 et 38°5.

Le 3 octobre, l'héparinothérapie est interrompue, le malade va très bien.

Le 12 novembre, le malade présente une nouvelle embolie pulmonaire larvée, mais tout rentre bientôt dans l'ordre. Il prolonge de quelques jours son séjour à l'hôpital et sort le 18 novembre pratiquement guéri, mais encore sub-fébrile.

Une phlébographie a été pratiquée 8 jours après son entrée à l'hôpital (Dr BOURDONCLE) : elle fut faite avec du ténébryl et l'injection fut très douloureuse. Sur les clichés bilatéraux on constate une bonne perméabilité des vaisseaux profonds.

Critique : BON résultat.

L'héparine ne semble pas avoir eu sur la fièvre une action aussi nette que d'habitude, mais elle a incontestablement mis fin aux graves accidents pulmonaires et a prévenu l'oblitération des veines profondes.

Encore sied-il de dire que de telles varices dissimulent, plus souvent qu'on ne le croit, une ancienne phlébite passée inaperçue (BAUER, SERVELLE, entre autres, ont eu confirmation de ce fait

grâce à la phlébographie : ce qui nous ramène à notre première proposition).

2° *En l'absence de tels antécédents, la thrombose choisit son terrain :*

a) Les *adultes* et le *sex féminin* sont plus vulnérables, d'après ALLEN, LINTON et DONALDSON, 81 phlébites sur 100 apparaissent après 40 ans.

Dans notre statistique l'âge moyen des malades est de 39 ans :

18 malades avaient de 20 à 30 ans,
24 malades avaient de 30 à 50 ans,
13 malades avaient de 50 à 76 ans,
39 femmes pour 16 hommes.

b) Les sujets atteints sont le plus souvent des « nerveux », des émotifs. Des cas indiscutables de phlébites d'origine émotive (LOUVEL) ont été rapportés et l'on ne s'en étonne pas quand on sait quelle part a le spasme sympathique dans la pathogénie des accidents.

Dans un grand nombre de cas on retrouvera les éléments d'une constitution qu'on a grossièrement appelée « neuro-endocrinopathique », faute d'en pouvoir mieux délimiter le cadre.

Dans 33 cas sur 55 nous en avons relevé les stigmates.

c) L'HÉRÉDITÉ phlébique n'est pas un leurre. Ce fait est reconnu depuis longtemps. Nous avons observé le cas remarquable d'un homme de 76 ans qui fut le septième membre de sa famille à avoir une phlébite. (Cf. p. 89.)

d) LA MORPHOLOGIE du sujet demande également à être considérée. Pour VAGUE, l'insuffisance veineuse serait l'apanage des sujets à constitution gynoïde. BURKE a noté la plus grande fréquence des thromboses chez les asthéniques, les obèses, les hypothyroïdiens, les sujets peu musclés.

Nous avons, pour notre part, observé des thromboses chez des sujets de morphologies très diverses. Les obèses prédominaient effectivement.

e) L'ALTÉRATION DE CERTAINS APPAREILS serait un facteur favorisant : sclérose vasculaire, insuffisance cardiaque (ALLEN, BARKER et HINES).

3° *Influences extérieures :*

Rappelons, enfin, que les thromboses veineuses sont plus fréquentes dans certaines saisons, sous certains climats. Les statistiques scandinaves tendent à prouver que cette affection est beaucoup plus

commune dans les pays nordiques, dans les pays froids que dans le nôtre.

**

Nous n'avons pu nous procurer ni même établir de statistique des phlébites, à Marseille, dans les services de chirurgie.

Encore qu'il soit impossible de fixer un chiffre nous avons été frappé par l'apparition en série des thrombo-embolies à certaines saisons et dans un même service (à cet égard les mois d'avril et d'octobre nous ont paru les plus néfastes) et plus encore, par la fréquence des thromboses occultes qui se manifestent rétrospectivement, au cours de la convalescence ou même beaucoup plus tard, par certains troubles subjectifs au niveau des membres inférieurs. Nous avons pu faire à plusieurs reprises la preuve de ces thromboses grâce à la phlébographie.

OBSERVATION 50. — (Pr. Agr. LAMY) : M. Z... 53 ans.

Opéré le 13 septembre 1949 d'une appendicite aiguë suppurée, mèche dans la plaie. La température est vite revenue à la normale mais ce n'est que 23 jours après l'opération que le malade est levé. Il ressent tout de suite une certaine difficulté à la marche et il remarque que sa jambe gauche est un peu plus grosse que la droite et que la mobilisation en est un peu difficile ; il ne prête qu'une attention discrète à ces symptômes et ne s'en plaint pas.

A l'examen, que nous avons nous-même pratiqué dans un but systématique, nous n'avions relevé aucun symptôme suspect. Ce malade revient voir le Pr. Agr. LAMY au début novembre, se plaignant nettement, maintenant, de son membre inférieur gauche.

Phlébographie le 12 novembre 1949 (Dr. LAMY, BOURDONCLE et moi-même) : Image nette de thrombose localisée à un court segment d'une tibiale postérieure et présence de circulation superficielle de suppléance.

Héparine : 250 mg. par jour pendant 8 jours.

Régression de tous les symptômes fonctionnels.

Critique : TRES BON résultat obtenu sur une phlébite occulte.

Il faut donc, pensons-nous, cesser de croire que 1 ou 2 opérés sur cent seulement sont frappés de thromboses ; 5 ou 6 pour cent est certainement un chiffre beaucoup plus proche de la vérité.

EN RÉSUMÉ :

Il est un certain nombre de facteurs propices à l'éclosion de la maladie thrombo-embolique qui, considérés isolément, n'ont guère qu'une valeur d'avertissement alors que, conjugués, ils constituent une menace précise dont il importe d'être averti.

Nous n'avons pas à rappeler ici toutes les mesures qu'il convient de prendre pour corriger, autant que faire se peut, le terrain de prédisposition et qui sont bien connues.

Signalons seulement l'intérêt qu'il nous paraît y avoir à pratiquer, avant une intervention, une phlébographie chez tout malade présentant une insuffisance veineuse caractérisée et, en particulier, des varices mal « compensées » afin d'apprécier l'état du système veineux profond des membres inférieurs. L'altération de celui-ci sera dans certains cas l'indication d'un acte chirurgical prophylactique

tel qu'une ligature veineuse. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de l'administration de l'Héparine à titre préventif.

B) La cause déclenchante.

On distingue classiquement des thrombo-phlébites chirurgicales, obstétricales et médicales.

On trouvera sur les tableaux ci-contre l'énoncé de ces causes déclanchantes tel qu'il a été, d'une part, dressé par ALLEN, BARKER et HINES dans leur ouvrage « Peripheral Vascular Diseases » et tel que nous l'avons établi nous-mêmes, avec nos propres observations.

54 cas de thrombo-embolies traités par l'Héparine

Circonstance déclenchante

Appendicectomies	10 cas	
Hystérectomies	5 »	
Accouchements	5 »	
Césariennes	3 »	
Curettages post-abortion	3 »	
Affections annexielles	3 »	
Grossesse extra-utérine	1 »	
Prolapsus utérins	2 »	
Curettage pour endométrite	1 »	
Estomac	2 »	
Hernies - Eventrations	4 »	(1 + 3)
Rectum	1 »	
Infarctus mésentérique	1 »	
Sein : Cancer-Plastie	2 »	
Orchi-Epididymectomie	1 »	
Traumatismes des M.I.	3 »	
Plaie des M.I.	1 »	
Sympathectomie lombaire	1 »	
Typhoïde	1 »	
Varices - Séquelles Phlébite	4 »	
X.	4 »	
Phlébite du M.S.	1 »	

N. B. — Certaines causes déclenchantes étaient doubles : ovario-appendicectomie, par exemple — ce qui explique ce total de 59.

Thrombo-embolies post-opératoires, dans les divers types d'interventions

— 48 —

COMPLICATIONS

OPERATIONS

	Nombre d'opérés	Thrombo-Embolies		E. P.		E. P. fatales	
		Patients	%	Patients	%	Patients	%
Opérations cérébrales	3.118	13	0,42	13	0,38	7	0,22
Autres opérat. sur le crâne . .	18.713	4	0,02	4	0,02	2	0,01
Thyroidectomie	21.366	24	0,11	11	0,05	3	0,01
Gangliectomie cervicale	1.420	4	0,28	3	0,21	2	0,14
Autres opérations cervicales . .	6.229	4	0,06	2	0,03	0	
Amputation du sein	2.919	36	1,23	17	0,58	5	0,17
Autres opérations sur le sein . .	3.956	10	0,25	5	0,13	3	0,08
Résec. cost. et autres opéra- tions thoraciques	1.779	11	0,62	9	0,51	2	0,11
Laparotomie pour tumeur ma- ligne inextirpable	2.427	48	1,98	29	1,19	17	0,70
Gastrectomie	2.246	64	2,85	31	1,38	13	0,58
Autres opérations gastriques . .	10.278	196	1,91	112	1,09	35	0,34
V. B. et canaux biliaires	13.103	230	1,76	119	0,91	47	0,36
Splénectomie	391	20	5,12	13	3,32	3	0,77
Colo-entérostomie	3.332	78	2,34	25	1,56	23	0,69
Résec. intestinale	2.571	86	3,35	62	2,41	16	0,62
Autres opérations intestinales . .	1.108	35	3,16	24	2,17	7	0,63
Autres opér. abd. hautes	826	8	0,97	4	0,48	1	0,12

COMPLICATIONS

	Nombre d'opérés	Thrombo-Embolies		E. P.		E. P. fatales	
		Patients	%	Patients	%	Patients	%
OPERATIONS							
Appendicites chron. ou sub- aiguës	7.975	67	0,84	36	0,45	6	0,08
Appendicectomie pour appen- dice rompu	835	17	2,04	12	1,44	3	0,36
Hernies unilatérales	3.852	51	1,32	29	0,75	14	0,36
Hernies bilatérales	661	19	2,87	10	1,51	4	0,61
Autres hernies sauf diaphrag.	1.251	27	2,14	11	0,87	6	0,48
Hystérectomie abdominale ..	5.730	230	4,01	87	1,52	42	0,73
Hystérectomie vaginale	1.192	30	2,52	14	1,17	6	0,50
Césarienne	141	4	2,84	1	0,71	1	0,71
Autres opér. gynécologiques ..	4.048	75	1,85	28	0,69	10	0,25
Prostate, vessie	5.232	125	2,39	90	1,72	36	0,69
Réséction endo-urétrale	1.214	5	0,41	4	0,33	1	0,08
Rein - Urètre	4.633	52	1,12	25	0,54	9	0,19
Rectum - Appar. génital masc.	10.527	8	0,08	4	0,04	0	
Autres opérations abd. basses.	385	5	1,30	3	0,78	2	0,52
Vagin ou opér. gynéco-urin.	10.583	37	0,35	12	0,11	3	0,03
Réduction fractures ouvertes ..	721	5	0,69	3	0,42	2	0,28
Autres opér. sur les extrémités.	12.641	17	0,13	11	0,09	6	0,05
Colonne vertébrale	1.647	14	0,85	7	0,43	5	0,30
Autres opér. sur le tronc	3.830	6	0,16	1	0,03	1	0,03
TOTAL	172.888	1665	0,96	897	0,52	343	0,20

Statistiques de la MAYO-CLINIC de ROCHESTER (E.-V. ALLEN)

STADE II

Les suites immédiates. — Thrombose incipiens.

L'intervention elle-même et les conditions dans lesquelles est placé l'opéré (immobilisation au lit) déterminent un certain nombre de phénomènes que nous avons mentionnés plus haut (cf. *Bases physio-pathologiques du traitement*).

Nous avons ainsi évoqué le rôle de l'infection, de la stase sanguine, des modifications de la crase sanguine.

La période critique semble se situer autour du cinquième jour. Nous avons vu cependant des thrombo-embolies se manifester plus précocement, dès la trentième heure

OBSERVATION 20. — Personnelle... Mme L..., 28 ans.

Salpingite droite opérée le 5 mai 1949 dans le Service de M. le Pr. de VERNEJOUL.

Dysménorrhée depuis deux mois. Souffre de la région pelvienne depuis 4 mois. Son M.I. droit est plus facilement fatigué que l'autre.

Une sœur a eu une **phlébite post-opératoire**. La mère n'en a jamais eue malgré 14 accouchements.

Le lendemain après-midi de l'opération, **point de côté** sous-mammaire gauche, dyspnée, toux.

A la demande de H. SERMENT, je vois cette malade le 7 mai. Elle est très oppressée, son état général très altéré. Température 37°5. Foyer de râles gauche.

La 48^e heure atteinte, nous commençons l'H. mais à doses plutôt faibles : 75+75+100 mg. Le soir température 37°8, pouls 116. **Le lendemain, amélioration extraordinaire de l'état général.** Température 37°2, pouls 88.

SERMENT et moi pratiquons le jour même une phlébographie du M.I. droit au niveau duquel le mollet et le genou sont douloureux, avec S. d'HOMANS ++. Aucun signe clinique à gauche. Les clichés montrent une bonne imprégnation des veines profondes par le produit opaque. Le soir, température 37°9, douleurs spontanées du genou droit, membre droit lourd, bizarre. Le S. d'HOMANS est positif à droite. H. : 100+100+100 mg.

Le lendemain, les deux mollets sont douloureux. Le S. d'HOMANS est encore plus net à gauche qu'à droite. H. : 150+75+75+100 mg. Température M. 38°2, S. 38°4.

Les jours suivants, la température revient progressivement à la normale. H. : 375 mg pendant deux autres jours, puis 300 mg pendant 4 jours, puis 200 mg pendant 5 jours, puis 100 mg pendant 3 jours.

Le lever s'est fait le 12 mai.

Le 11 mai, G.R. 3.200.000, G.B. 8.800 — Plaquettes : 196.000.

A partir du 14 mai, apyrexie absolue.

Guérison sans incident.

Critique : EXCELLENT résultat.

Dose totale : 4.000 mg.

Durée du traitement : 17 jours.

Les signes jambiers, à la suite de l'embolie pulmonaire étaient nets à droite. Nous avons fait la phlébographie à droite. Nous n'avons rien trouvé, soit que le caillot fût trop petit pour provoquer un défaut d'imprégnation, soit que l'embolie soit parti du côté opposé. C'est dire le tort que nous avons eu de ne pas faire une phlébographie bilatérale.

OBSERVATION 48. — (Pr. Agr. LAMY) M. S..., 29 ans.

Gastrectomie pour ulcère duodénal le 26-10-1949 de 14 h. à 16 h. 30.

Intervention facile, excellente anesthésie générale. Dans la nuit du 27 au 28 octobre douleur thoracique gauche violente ; elle persiste encore au début de la matinée suivante. A l'auscultation, foyer d'infarctus. Pénicilline, spasmalgine et Ephédrine. Le reste de la journée se passe sans aggravation notable.

Le 29 au matin, état syncopal. Pouls à 120 ; T. A. 13,5-7,5 - Novocaïne IV à 1 p. 200 : 10 cc. A 10 heures, Héparinothérapie 125 mg. + 100 mg. + 100 mg. + 150 mg. dans les 24 heures. Dans l'intervalle des injections, novocaïne IV. La journée se passe assez bien mais le malade a de fréquentes éructations et vomit de temps en temps une gorgée de liquide sale. Il fait quelques gaz.

Le 30, état stationnaire, la température s'est encore un peu élevée et atteint 38° 8. Le malade vomit par intermittence, pouls à 110. Les mollets sont douloureux à la pression, surtout à droite. Après une piqûre de 125 mg. d'Héparine on met en place une aspiration duodénale continue. L'introduction de la sonde provoque un vomissement réflexe très abondant de liquide fécaloïde. Presque immédiatement après, soulagement extraordinaire du malade qui se recolore et s'anime. Le pouls est toujours à 110, le ventre est souple. Gros foyer de râles pulmonaires. On installe une perfusion bicarbonatée, chlorurée, glucosée. Héparine toutes les 4 heures. Oxygène au masque, 10' par heure. Prothrombinémie 32 % (Dr RANQUE).

A 21 heures, nouvelle douleur thoracique, bilatérale. Agitation croissante. A chaque piqûre d'Héparine est ajoutée de la syncaïne.

Le 31 au matin, légère amélioration. Ventre souple, plat, quelques gaz. Prothrombinémie : 39 % (Dr RANQUE).

A 21 heures, nouvelle embolie pulmonaire T. A. 11 1/2.

Le 1-11-49, au matin, T. A. 9 Mx. Extrémités froides. Délire. Le malade meurt 12 heures après.

Dans ses antécédents, crises comitiales en 1940.

Depuis 3 ans, ulcus duodénal. Pas d'antécédents veineux : robuste et pas nerveux.

Critique : ECHEC total de l'Héparine.

C'est dans notre statistique le seul cas, où l'Héparine, malgré une posologie correcte n'a pu empêcher non seulement, la survenue d'embolies pulmonaires itératives mais encore leur aggravation jusqu'à l'issue fatale. C'était, évidemment, l'indication idéale d'une ligature de la veine cave inférieure ; pour des raisons diverses, il a été malheureusement impossible de mettre à exécution ce projet d'intervention.

Signalons enfin que l'extrême précocité de l'embolie pulmonaire initiale a fait différer la première injection d'héparine et c'est peut être regrettable.

C'est donc, dès le lendemain de l'intervention et même, dans les heures qui suivent le réveil de l'opéré qu'il faut penser à la prophylaxie de la Thrombose et tout mettre en œuvre pour la faire efficace.

a) Lutte contre l'INFECTION.

Il est certes légitime de prescrire de la pénicilline à un opéré qui reste porteur d'un foyer infectieux ou chez lequel l'infection est particulièrement à redouter.

A côté de ces indications impératives, on voit couramment certains chirurgiens faire usage de la pénicilline chez tout opéré, systématiquement.

Or, il n'est pas exclu que la pénicilline ait une action thrombo-plastique. Nous sommes, pour notre part, enclin à le croire : maintes observations ont semblé corroborer cette opinion.

Comme, d'autre part, de l'avis de beaucoup, l'infection ne joue pas grand rôle dans les thromboses post-opératoires, et qu'au surplus la pénicilline est totalement inefficace dans les manifestations phlébitiques, nous estimons que la pénicillinothérapie post-opératoire doit être appliquée avec plus de circonspection et de modération qu'on ne le fait habituellement et qu'il faut la réserver à des cas précis. De toute façon, nous conseillons d'associer presque systématiquement l'Héparine (2 x 100 mg. par exemple) à la pénicilline lorsque cette dernière est indiquée dans les suites opératoires.

b) Nous n'avons pas à nous étendre ici sur l'intérêt prophylactique du *Lever précoce*. C'est là un moyen utile de lutte contre la stase sanguine et il évite certainement bien des accidents thrombo-emboliques.

Toutefois,

nous serions tentés de dire qu'il n'a pas une efficacité absolue puisque nous avons observé de tels accidents chez des malades déjà levés.

Mais, chez ces malades nous devons bien reconnaître que le lever n'avait pas été institué selon les règles extrêmement précises et strictes qu'a édictées CHALIER.

OBSERVATION 14. — (Docteur Maurice PIERRE) : Mlle X... 26 ans.

Hypertrophie mammaire très importante opérée le 26 mars 1949.

Durée de l'intervention : 3 heures. A.G. en circuit fermé.

Après l'intervention, 500 cc de sérum physiologique sous la peau de la cuisse gauche. Apparition d'une ecchymose au point d'injection. Pénicilline 800.000 U.O.

Le 27 mars, température M. 37°5, S. 38°5. Pénicilline 800.000 U.O.

Le 28 mars, température M. 37°3. L'opérée se lève au début de l'après-midi. Le soir, température 37°6. Pénicilline 800.000 U.O.

Le 29 mars, à la suite (aux dires de la malade) d'une injection de Pénicilline, apparition d'une douleur à type sciatique à gauche. D'abord légère, elle augmente rapidement, mais n'empêche pas l'opérée de marcher. Température normale. La douleur dans le M.I. gauche augmente. Le soir apparition d'un point de côté violent à la partie sup. de l'hémithorax droit, oppression et toux sèche. Température 39°4, pouls 120 ; à l'auscultation, matité et râles fins. Au niveau du mollet gauche, douleur à la pression ascendante. Le membre est immobilisé en gouttière. Injection de 0,08 cgr. d'H.

Le 30 mars, 0,08 cgr. d'H. toutes les 6 heures.

Mêmes doses le lendemain.

Le 2 avril, 2 injections de 0.08 cgr. et 2 de 0,06 cgr. toutes les 4 heures.

Mêmes doses le 3 avril. En fin d'après-midi, mobilisation du M.I gauche.

Le 4 avril, 4 injections de 0,06 cgr. Lever.

L'H. est continuée les 3 jours suivants ; $4 \times 0,06$ cgr, $2 \times 0,06$, $2 \times 0,06$.

Depuis le 31 mars, diminution régulière de la température qui atteint $37^{\circ}3$ le 7 avril. Retour progressif du pouls à 80.

Quinze jours plus tard, la malade reprend sa vie normale. Pas de séquelles.

A signaler que, la veille de l'intervention, la malade avait 38° , — température qu'elle considérait comme normale pour elle.

Critique : EXCELLENT résultat, bien que la malade n'ait été mobilisée qu'au 4^e jour de l'Héparinisation.

Dose totale d'H. : 2.000 mg.

Durée du traitement : 9 jours.

OBSERVATION 16. — Personnelle. Mme P..., 45 ans.

Hystérectomie totale pour Cancer du Col pratiquée par le Pr. Agr. LAMY le 5 avril 1949.

Cette malade était alitée depuis un mois pour un traitement de radium local.

Suites normales. Lever le 12 avril. Le soir, élévation thermique à 38° .

Le lendemain, $37^{\circ}5$ et $37^{\circ}8$.

Le 14 avril, température M. 37° . Dans la soirée, douleur soudaine au niveau du lobe sup. droit, toux sèche, malaise, inappétence, température $37^{\circ}8$, insomnie.

Même signes le 15, sans aggravation. Température $37^{\circ}8$ et $37^{\circ}7$.

A la demande de M. le Pr. Agr. LAMY, je vois cette malade le 16 avril. Température $37^{\circ}8$, pouls 100. Traits tirés. Point de côté d'intensité moyenne, toux rare. T.A. : $13/7$. Auscult. : foyer de râles fins à droite. Temps de Coagulation : $5'30''$. Le mollet gauche ballotte moins que le droit, il est un peu tendu. Aucune douleur.

Héparinothérapie immédiate : $125+100+125$ mg. dans les 24 h. Temp. S. $37^{\circ}9$. Marche et exercices actifs.

Le lendemain, H. : $125+100+75$ mg. (nous sommes à court d'Héparine). Température M. $37^{\circ}4$, S. $38^{\circ}1$.

Le 18 avril, la température est revenue à la normale.

Les signes s'améliorent de jour en jour.

L'H. est poursuivie pendant 6 jours à doses dégressives.

La malade rentre chez elle le 21 avril.

Dans les jours qui suivent, il lui arrive parfois d'être sub-fébrile. Elle garde une douleur résiduelle modérée au niveau de son sommet droit, sans signes objectifs.

Nous avons revu cette malade récemment. Son état général est excellent. Elle a grossi. Ses M.I. sont normaux mais elle se plaint de douleurs articulaires intermittentes que l'aspirine calme.

Critique : EXCELLENT résultat.

Dose totale : 1.950 mg.

Durée du traitement : 9 jours.

C'est pourquoi nous renonçons à porter un avis critique sur cette méthode en laquelle, à priori, nous avons foi et dont il semble que l'on ne puisse retirer que bénéfice.

c) Plus intéressante est l'étude des Modifications sanguines pour émettre un pronostic sur cette thrombose qui n'est encore qu'au

« *stade d'intention* », pour avoir connaissance du mal qui se prépare et s'élabore en secret.

A cet effet, plusieurs examens ont été pronés :

— *Le test d'ALDRICH* et *MAC CLURE* jouit naguère d'une grande faveur. Il paraît, à l'heure actuelle, être quelque peu tombé en désuétude ;

— *La réaction de dégradation de la thrombine de LENGGENHAGER*. Elle a pour but de révéler la tendance du sang d'un sujet à l'*hypercoagulabilité*. Il en est fait grand usage à Strasbourg dans le service de M. le Professeur FONTAINE (1) où elle est pratiquée dans les jours qui précèdent toute intervention de quelque importance et, bien entendu, dans les suites immédiates de celle-ci.

Elle est fondée sur le fait que la *thrombine du sang extravasé se dégrade progressivement et diminue assez vite* : c'est la vitesse de cette dégradation que le Professeur LENGGENHAGER (de BERNE) a proposé, en 1941, de rechercher.

Voici en quoi consiste cette méthode :

On mélange à 20° C et en présence de Ca Cl₂ à 5 %, 1cc de sang défibriné à 1cc de sang citraté. La réaction est faite une première fois (premier temps de LENGGENHAGER ou TL1) exactement 30 minutes et, une deuxième fois (TL2) exactement 60 minutes après la prise de sang.

Dans ces conditions, le sang normal coagule dans l'épreuve des 30 minutes en 50 secondes et dans celle des 60 minutes au bout de 110-120 secondes.

Les chiffres nettement abaissées au-dessous de la normale signifient donc : *Hypercoagulabilité par insuffisance de taux ou accélération de la destruction de la Thrombine* (FONTAINE, MANDEL et APRILL).

Selon Yvan BERTRAND et QUIVY, cette réaction ne permet pas, avant l'intervention, de déceler une tendance à la thrombose mais la persistance d'une réponse positive fait présager l'imminence d'une complication d'ordre circulatoire et indique la nécessité d'un traitement prophylactique.

Signalons que, pour JENTZER, ce test peut être normal malgré une thrombose évolutive, dans certaines thromboses emboligènes occultes, notamment, où il y aurait alors excès de fibrinogène.

(1) Je tiens à renouveler ici à M. le Pr. FONTAINE, ainsi qu'à M. le Pr. agrégé BUCK, à M. MANDEL, Chef de Laboratoire de Chimie Biologique et à Mlle AMIOT, son assistante, l'expression de mes remerciements les plus vifs pour l'accueil si cordial qu'ils ont réservé à mon ami Emile BOURDONCLE et à moi-même lors du séjour que nous fîmes à la Clinique Chirurgicale A, de Strasbourg, en juillet 1949, sur l'aimable invitation de M. le Pr. FONTAINE.

A cette réaction, il est bon d'associer la recherche du taux de prothrombinémie (et non pas seulement du temps de QUICK), du temps de coagulation, du temps de saignement, la numération des plaquettes — l'ensemble constituant un véritable coagulogramme sur l'intérêt duquel FONTAINE a attiré l'attention. L'idéal serait d'y pouvoir adjoindre le dosage de la thromboplastine, celui du fibrinogène, l'étude de la rétraction du caillot et, si possible, la détermination de l'anti-thrombine et de l'antiprothrombine « car on peut concevoir que parfois chacun de ces facteurs pris isolément puisse jouer le rôle principal » (FONTAINE, MANDEL, APPRILL).

— Enfin, HAGEDORN et BARKER (1947), à la suite de DE TAKATS et GILBERT (1942), pratiquent un *test de tolérance à l'Héparine* auquel ils accordent une certaine valeur d'indication sur la présence ou l'absence de tendance à la thrombose : ils administrent par voie IV une dose arbitraire de 25 mg. d'Héparine dans 2,5 cc. de liquide isotonique et étudient chez divers sujets son effet sur le TC, les échantillons de sang étant prélevés à 10 minutes d'intervalle, après l'injection.

Certains sujets sont hyperréactifs, les autres hyporéactifs, certains enfin ne réagissent aucunement. C'est évidemment chez les individus non et hyporéactifs que l'on suspectera une thrombose.

THROMBOSE INCIPIENS

1° Dans certains cas, le diagnostic est d'emblée et brutallement évident :

a) Des symptômes thoraciques, un point de côté violent ouvrent la scène : l'*Embolie pulmonaire* peut être mortelle immédiatement.

Une telle conjoncture est heureusement rare.

Les embolies sont à même de donner des tableaux si nuancés et si trompeurs qu'on peut les méconnaître.

Toute pneumopathie post-partum ou post-opératoire doit faire rechercher des signes périphériques de thrombose veineuse et entraîner l'institution d'un traitement d'urgence, surtout si elle se montre sulfamido et pénicillino-résistante. L'Héparine peut jouer ici un rôle providentiel.

Il faut savoir que le diagnostic de thrombose veineuse, quelque attentif que soit l'examen bi-quotidien des malades alités, n'est porté que dans 60 % des cas avant l'apparition d'un syndrome embolique.

9 fois sur 54 nous avons observé un début embolique.

b) Il peut arriver, de même, que l'on se trouve, sans avertissement préalable devant un tableau de *Thrombo-Phlébite constituée*, avec son œdème massif, la douleur généralisée à tout le mem-

bre sur le trajet des vaisseaux et principalement au niveau du triangle de SCARPA, ce qui, disons-le en passant, n'implique pas nécessairement un point d'origine inguinal de la Thrombose. Celle-ci a pu demeurer latente à un niveau inférieur et a progressé vers les vaisseaux fémoraux.

2° Le plus souvent, la Thrombose est d'installation insidieuse et progressive :

A. — SIGNES CLINIQUES D'APPEL

1) SIGNES GÉNÉRAUX :

- Ne nous attardons pas sur les signes bien connus (et qui ont conservé toute leur valeur) ;
- Clochers fébriles peu élevés, fugaces (signe de MICHAELIS, 1911) ;
 - Modifications du pouls : Accélération, pouls grim pant (MAHLER, 1895), ralentissement (GRAGERT, 1930), instabilité (AUDIER) ;
 - A ces deux symptômes on peut joindre l'anxiété, l'inappétence, l'insomnie, « obscur avertissement qu'il ne faut pas négliger » (LÉGER et OUDOT).

2) SIGNES D'EXAMEN :

Ils varient quelque peu selon le siège de la thrombose.

a) *Thromboses des veines profondes de la jambe :*

C'est, en général, une douleur qui donne l'éveil : engourdissement, tension dans le mollet, crampes brèves (34 cas sur 54).

Douleur provoquée :

- Partie postérieure de la voute plantaire, contre le talon : pré-talonnaire classique (7 cas).
- Palpation du mollet, de l'interligne interosseux, à travers la masse des jumeaux (BAUER, HELLSTEN) ;
- Douleur à la dorsi-flexion du pied à irradiation surale (Signe d'HOMANS, pathognomonique).

A ce stade très précoce, il n'y a pas encore d'œdème ou tout au plus est-il perceptible au niveau des gouttières rétro-malléolaires, sur le dos du pied.

On est plutôt frappé par l'aspect luisant de la peau, par sa moiteur particulière. L'impotence fonctionnelle est déjà sensible : le membre est lourd, malhabile, « bizarre ».

b) *Thromboses de la fémorale profonde :*

Elles peuvent être complètement latentes, affectant surtout les veines des muscles adducteurs. Rechercher la douleur au niveau du creux inguinal, de la fosse ovale.

c) *Thromboses à début pelvien :*

La plupart des auteurs s'accordent aujourd'hui à penser que les signes naguère décrits par DUCUING (1929) comme signes pelviens de début : signes vésicaux, signes intestinaux, marquent en réalité un stade déjà évolué, le thrombus ayant pris naissance dans le membre inférieur.

A l'heure actuelle, à vouloir bien traiter une phlébite, il faut ne pas attendre qu'elle mérite ce nom : il faut la traiter au stade de préphlébite, au stade de Thrombose.

Ce stade, la clinique ne peut l'affirmer péremptoirement sur les signes ténus que nous avons décrits. Seule donne une quasi-certitude la Phlébographie.

B. — LA PHLEBOGRAPHIE

C'est Joao Cid DOS SANTOS qui, pour avoir transgressé la règle draconienne de l'immobilisation en n'hésitant pas à explorer au moyen d'injections opaques les veines des opérés, est responsable des progrès accomplis en matière de diagnostic précoce.

Gunnar BAUER, en 1940, a fait entrer ce mode d'examen dans la pratique courante. Il en codifie la technique avec HELLSTEN, en 1942.

En 1943, SERVELLE, dans le service du Pr. LERICHE, souligne à nouveau son intérêt et publie un magnifique atlas.

LA PHLÉBOGRAPHIE :

ne se borne pas à confirmer le diagnostic de thrombose : elle montre nettement le siège initial de l'affection et précise l'extension du thrombus. Ainsi guide-t-elle le traitement.

Résultats de la Phlébographie

« Si, sur le cliché, les troncs veineux profonds ne sont aucunement figurés, on peut affirmer qu'ils sont le siège d'une thrombose oblitérante, que si, par contre, ils sont imprégnés sur toute leur longueur, il ne peut être question de Thrombose » (BAUER).

1° SIÈGE DE DÉBUT DE LA THROMBOSE :

BAUER, grâce à la phébographie a pu déterminer que *plus de 90 % des thromboses débutaient dans les veines profondes de la jambe*. Les veines tibiales postérieures et surtout péronières sont les plus atteintes.

D'autres auteurs scandinaves et américains, confirment ces vues : HELLSTEN (75 phlébites : 61 lésions dans le mollet se prolongeant 30 fois dans la poplitée et 34 fois dans la fémorale. Aucun cas de phlébite iliaque), de BAKEY, SCHROEDER, OCHSNER, HOMANS.

Pour SERVELLE, les Thromboses du mollet sont rares et il écrivait en 1943 : « Cette douleur dans le mollet qu'accusent les phlébitiques répond-elle à une oblitération à ce niveau ? Certainement non... Nous ne disons pas que ces thromboses au niveau de la jambe n'existent pas, mais *tous nos malades ont souffert initialement du mollet* et nous n'avons rien trouvé ». En 1946, s'en tenant à ses 100 premières veinographies, il constate que c'est au niveau de la veine fémorale que siège le plus souvent la thrombose : 58 fois, et dans 8 cas seulement au niveau du mollet.

Ces 8 % opposés au 97 % de BAUER s'expliquent pour SERVELLE par le fait qu'HELLSTEN et BAUER injectent le produit dans l'une quelconque des veines du dos du pied, faisant fi de l'existence de deux courants veineux distincts au niveau du membre inférieur. Aussi SERVELLE injecte-t-il la saphène externe quand il soupçonne une phlébite du mollet ou de la cuisse et pousse le produit dans la saphène interne quand il soupçonne une phlébite iliaque.

Toutefois, LÉGER et OUDOT font des réserves sur ce point. Ils estiment que la méthode de SERVELLE expose à méconnaître le début sural de la Thrombose et à n'en mettre en lumière que la propagation cruro-iliaque. C'est aussi notre avis.

J. QUENU affirme, le 2 mars 1949, à l'Académie de Chirurgie, à propos d'une communication de LÉGER et FRILEUX que le début de la Thrombose n'est ni dans le foyer opératoire, ni dans les veines pelviennes mais dans les veines profondes du mollet d'où il gagne vite les veines tibiales postérieures et péronières.

LERICHE, en revanche, proclame : « Nous ne pouvons accepter que la Thrombose soit toujours initialement surale. Au reste les résultats de la thrombectomie ont déjà fait la preuve qu'il y a des thromboses à début tronculaire. ».

Notre expérience personnelle de la Phlébographie dans le diagnostic précoce des thromboses est encore insuffisante pour que nous puissions prendre parti dans un tel débat. 17 seulement de nos malades ont subi cet examen dont 12 en période aiguë de début (1).

2° EXTENSION :

L'état de la veine poplitée est, pour BAUER, la clef du pronostic. Si cette veine est intéressée dans le processus de Thrombose oblitérante, le traitement pourtant le mieux conduit évite rarement l'apparition des séquelles trophiques (cf. p. 107).

(1) J'adresse ici à mes aînés E. BOURDONCLE, Chef de Clinique chirurgicale, et H. SERMENT, Interne des Hôpitaux, mes remerciements les plus cordiaux pour l'aide si amicale qu'ils m'ont apportée. C'est grâce à leur concours et à leur compétence que j'ai pu faire bénéficier d'un examen phlébographique maints malades dont le traitement m'était confié.

3° BILATÉRALITÉ DES TROMBOSES :

Pour ZILLIACUS, la thrombose est bilatérale dans 30 % des cas ; dans près de 50 % des cas pour FINE et STARR.

HOMANS ayant prétendu, avec quelque apparence de raison, que, si une E.P. survient chez un malade présentant une Phlegmatia alba dolens de l'un de ses membre inférieurs, le caillot migrateur ne provient pas de celui-ci mais de l'autre, apparemment sain, où s'était constituée à bas-bruit une phlébo-thrombose. On conçoit donc :

1) l'intérêt qu'il y a à pratiquer, devant tout début de thrombose, une phlébographie bilatérale (en commençant par le côté « sain », LÉGER.) ;

2) l'absurdité et la vanité de l'immobilisation d'un seul membre phlébitique quand son congénère recèle en secret, un caillot libre, tout prêt à se détacher.

STADE III. — PÉRIODE D'ÉTAT

Les signes en sont bien connus, trop bien connus pour que nous les rappelions.

Espérons que, dans un proche avenir, la pratique courante et les succès des thérapeutiques dites abortives nous aideront à les oublier !

TROISIEME PARTIE

MÉTHODES
INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

CHAPITRE PREMIER

Conditions et principes de l'utilisation de l'Héparine

Nous étudierons dans ce chapitre :

- le mode de présentation de l'Héparine du commerce ;
- les précautions et les contre-indications à son emploi ;
- son mode d'administration ;
- les thérapeutiques associées.

A) PRESENTATION

1° HÉPARINE VITRUM (1) :

La première Héparine pure qui ait été introduite dans le commerce aux fins d'utilisation clinique fut fabriquée dès 1935 dans les *Laboratoires Vitrum de Stockholm* sur les indications et sous le contrôle scientifique du Docteur Erik JORPES.

Elle est présentée sous les formes suivantes :

- solution neutre à 5 % dans l'eau distillée en flacon de 5 cc. pour injection intra-veineuse ;
- solution neutre à 1 % en flacon de 5 cc.

Ces flacons sont munis d'un bouchon en caoutchouc qu'il suffit de percer avec l'aiguille, après désinfection à l'éther, pour prélever la quantité de solution voulue.

2° LIQUÉMINE-ROCHE (2) :

Solution à 2 % d'Héparine pure en ampoules injectables de 2 cc. Chaque ampoule contient 4 cgr. d'Héparine correspondant à 4.000 unités internationales (anciennes unités BEST) (v. i.).

3° HÉPARINE FOURNIER (3) :

Solution à 5 % stérile en flacon de 5 cc. pour injections intra-veineuses.

4° HÉPARINE « RETARD » (4) :

L'action de l'Héparine est fugace. Il est donc naturel qu'on ait cherché à prolonger ses effets. Dans ce but, le principe anti-

(1) Laboratoire de Pathologie générale, Girard-Mounier, 5, rue François-Ponsard, Paris.

(2) Nous tenons à remercier ici le Docteur Stéphane BLAU, attaché médical des Laboratoires ROCHE, qui nous a gracieusement fait parvenir un certain nombre d'ampoules de ce précieux produit pour la poursuite de notre expérimentation clinique.

(3) Laboratoire FOURNIER Frères, 12, rue Biscornet, Paris.

(4) HEPARIN-FITKIN, Laboratoire William R. WARNER and Co, INC, N. Y.

coagulant est mélangé à un « véhicule » (menstruum) dont la composition varie quelque peu d'une préparation à l'autre.

a) *Loewe, Hirsch et Rosenblatt* ont mis au point la formule suivante (1) :

Chaque cm³ de menstruum (18 % de gélatine, 8 % de dextrose, 0,5 % d'acide acétique glacial, eau distillée QSP 100) contient 100.150 mg. d'Héparine à laquelle des substances vasoconstrictives sont ou non ajoutées.

Les ampoules sont de 2 cc. (200 mg. d'Héparine) ou 3 cc. (300 mg.). Le contenu après avoir été rendu liquide par un léger chauffage de l'ampoule est administré par voie sous-cutanée à raison d'une ampoule tous les deux jours.

b) *J.-J. Vorzimer et L.-N. Sussman* proposent la préparation suivante : 200 mg. d'Héparine concentrée par cm³ de solution aqueuse émulsionnée dans un cm³ du mélange : dérivés du cholestérol 35 %, huile d'arachide 65 %, cire d'abeille 2 %.



Héparine standard : Unités cliniques

CHARLES et SCOTT, en 1933, déterminèrent l'unité-chat, primitivement désignée et fixée par HOWELL : *une unité est la quantité qui empêche la coagulation de 1 cc. de sang de chat gardé 24 heures à 0°*. Un milligramme d'Héparine pure contient environ 500 unités.

DE PUOZ, REINERT et WINTERSTEIN exprimèrent le pouvoir de l'héparine en unités anti-coagulantes (laboratoires HOFFMAN-LA ROCHE) : une unité anti-coagulante (a.c.u.) garde 1 cc. de plasma de bœuf citraté recalcifié incoagulé 4 heures à 37 degrés. Un milligramme d'Héparine pure contient 500 a.c.u.

En novembre 1942, une Héparine standard internationale fut provisoirement définie (en raison de la guerre) par *The department of Biological Standards of the National Institute for medical Research, Londres*. Un sel de sodium d'Héparine, obtenu à partir d'un sel de baryum fut choisi comme « standard ». Il contenait 130 unités Toronto par milligramme. *L'unité d'Héparine internationale fut donc provisoirement définie comme l'activité de 1/130 mg. de l'Héparine standard.*

L'Héparine standard suédoise contient 80 unités par milligramme. Hors de Scandinavie, les échantillons d'Héparine contiennent 1.000 a.c.u. (10 mg.) ou 5.000 (50 mg.) par cc.

(1) HEPARIN-PITKIN, Laboratoire William R. WARNER and Co, INC. N. Y.

B. — PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS GÉNÉRALES :

a) Hormis l'Héparine Retard, dont il n'est d'ailleurs pas encore fait usage en Europe, les solutions d'Héparine doivent toujours être injectées par *voie intra-veineuse* et poussées lentement.

Par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, l'injection est douloureuse et risque de produire un hématome. Au surplus, elle est moins active (v.s. : *Données physiologiques*). Toutefois, ces injections ont pu être faites impunément par ces voies et sans compromettre apparemment le succès du traitement.

OBSERVATION 31. — (Dr VELASQUE), Mme B..., 45 ans.

Le 23 juillet 1949, hémorragie sans retard de règles.

A l'examen, gros utérus, col ouvert. **Le curettage** pratiqué ramène un fœtus de 3 mois. A noter que cette malade n'avait plus eu d'enfants depuis 20 ans.

Le 26 juillet, quitte la clinique, apyrétique.

Le 28, douleur assez vive du mollet droit, œdème léger du membre température 38°2. Sangsues sur la racine de la cuisse.

Le 29, 3 injections par jour de 40 mg. de LIQUEMINE intra-musculaire.

Le 30, même traitement.

Dès après la 3^e injection, toute douleur a disparu, la malade est levée 3 jours plus tard et massée. Elle part à la campagne. La température persiste pendant 15 jours autour de 37°6, mais la malade n'a plus jamais souffert. Revue le 1^{er} novembre 1949, elle ne présente pas la moindre séquelle.

Critique : EXCELLENT résultat obtenu avec des doses particulièrement faibles.

OBSERVATION 33. — (Dr M. ALBOUY), Mme M..., ? ans.

Accouchement à terme le 4 août 1949 (Dr R. ODDO).

Délivrance artificielle, curage. Hémorragie importante nécessitant une transfusion.

Fièvre 37°5 à 38° à partir du 3^e jour.

Le 12 août, point de côté droit violent, oppression légère, température, 39°.

Vue par le Dr ALBOUY le 13 août, température 40°, pouls 120. Signe d'infarctus pulmonaire. Aucun signe au niveau des membres inférieurs. A déjà reçu : 900.000 unités de Pénicilline.

H. le 14 : 325 mg. intra-musculaire, le 15 : 450 mg. intra-musculaire, le 16 : 155 mg. intra-musculaire et 225 mg. intra-veineux, le 17 et le 18 : 450 mg. intra-veineux, le 19 : 325 mg. intra-veineux et lever de la malade, le 20 : 200 mg. le 21 et le 22 : 125 mg.

Régression des signes pulmonaires.

Aucune séquelle.

Critique : EXCELLENT résultat.

A noter la bonne tolérance de l'Héparine intra-musculaire comme dans l'observation 31.

b) Il est recommandé de ne pas administrer l'Héparine avant la 48^e heure qui suit l'intervention ou l'accouchement en raison des risques d'hémorragie.

En fait, dans certains cas de thrombo-embolie très précoce à condition de pouvoir avoir confiance dans l'hémostase pratiquée, on peut administrer l'Héparine à partir de la 24^e heure mais à doses

moindres que les doses d'attaque habituelles que nous préciserons plus loin. Un surcroît de surveillance est évidemment nécessaire.

Parmi les 54 observations que nous rapportons, nous avons relevé deux cas de thrombose emboligène moins de 48 heures après l'intervention.

— Dans le premier cas, nous avons « sagement » attendu la 48^e heure pour commencer l'héparinisation : résultat parfait, malgré ce sur-sursis. (Obs. 20, cf. p. 47).

— Dans le deuxième cas, M. le Pr. Agr. Lamy et moi-même avons cru faire sagement en attendant que la 48^e heure fût franchie chez ce malade qui venait de subir une gastrectomie : le malade est mort 5 jours après l'intervention ; c'est le seul cas de décès que comporte notre statistique. (Obs. 48, cf. p. 50).

Vu le caractère extrêmement grave des embolies pulmonaires à répétition qui survinrent chez ce malade, il n'est pas douteux que sans Héparine, celui-ci serait mort plus tôt encore (une amélioration très nette se manifesta au 2^e jour de l'héparinothérapie), mais l'anticoagulant, néanmoins, n'a pas réussi à empêcher la récurrence des embolies.

Fallait-il entreprendre l'héparinothérapie dès la première manifestation embolique, donc dès la 30^e heure ? Il se peut, n'eût été que pour nous libérer de tous remords rétrospectifs... En réalité, je suis à peu près certain que, même à ce stade ultra précoce, l'Héparine n'eût point empêché la répétition des embolies, vue la gravité particulière (forme syncope) que celles-ci promettaient de revêtir ; j'avoue d'autre part que, dans ce cas, le risque d'une hémorragie nous parut, à M. Lamy et à moi-même, excessif, le sujet, rappelons-le, étant un ulcéreux, donc, plus que tout autre disposé à saigner.

c) Les règles ne constituent pas une contre-indication. En revanche, éviter l'Héparine chez les ulcéreux digestifs, les sujets atteints d'hémorroïdes et, en général, de toute affection hémorragique.

N.-W. BARKER conseille également de ne pas administrer d'anti-coagulant aux sujets présentant : 1) une *insuffisance rénale ou hépatique* (mais cette interdiction s'adresse surtout au dicoumarol) ; 2) une *endocardite subaiguë maligne* en raison du risque accru d'hémorragie en nappe (des tentatives de traitement de la maladie d'OSLER par l'Héparine ont cependant été faites, sans grand succès d'ailleurs) ; 3) au patient qui vient de subir une *intervention sur le cerveau ou sur la moelle épinière*, non point que la tendance à saigner soit de ce fait augmentée, mais parce que la moindre hémorragie dans la zone opératoire peut avoir de regrettables conséquences ; 4) être également prudent du point de vue héparinisation en présence de fractures ouvertes ; d'une plaie bourgeonnante ; lorsqu'il y a un drain dans une plaie, dans la loge rénale, dans la voie biliaire, lorsqu'il y a un tubage duodénal en permanence ; lorsqu'il y a une sonde à demeure car, dans ces circonstances, le frottement des corps étrangers peut faire saigner.

OBSERVATION 52. — (Personnelle), Mme D..., 52 ans.

Malade hospitalisée dans le service de M. le Pr. CHARPY, pour **ulcère variqueux**.

Le 22 Novembre apparition sur la jambe atteinte d'ulcère d'une inflammation veineuse superficielle. Température 38°. Nous prescrivons Héparine 250 mg. par jour.

Les douleurs et les phénomènes inflammatoires régressent très vite, mais au bout de 7 jours de traitement le petit ulcère variqueux que cette malade présentait se met à bourgeonner d'une façon presque exubérante et au cours de la nuit saigne légèrement en surface, ce qui nous fait, bien entendu, arrêter l'héparinothérapie.

Critique : RESULTAT médiocre.

Je n'ai recueilli cette observation qu'à titre expérimental. J'ai donc constaté que l'Héparine a une action fidèle sur les phénomènes veineux inflammatoires les plus divers et que, d'autre part, l'on ne doit pas faire fi de la contrindication à l'emploi des anti-coagulants que constitue un ulcère de jambe ouvert.

On doit, d'autre part, avoir présent à l'esprit que l'Héparine, dans les cas d'*infarctus pulmonaire avec réaction pleurale* (ce qui est assez fréquent) peut rendre hémorragique l'épanchement. Cette complication, à condition de songer à la détecter et d'en surveiller les progrès éventuels, est d'ordinaire sans gravité ; mais il faut évidemment suspendre le traitement.

OBSERVATION 17. — Personnelle... Mme M..., 43 ans (voir ci-contre).

Prolapsus utérin opéré le 8 avril 1949 dans le Service de M. le Pr de VERNEJOUL. Périnéorraphie ant. et post. et ventro fixation.

Dysménorrhée depuis deux ans.

A la suite d'un premier accouchement, il y a 23 ans, au moment de la reprise de la marche, **oedème et lourdeur des jambes**. Depuis lors, jambes enflées à la fatigue, surtout la droite. Pas de récédive évidente à la deuxième grossesse.

Ce prolapsus est apparu en 1941.

Depuis l'intervention, état sub-fébrile.

Le 15 avril, M. 37°7, S. 38°3.

Le 16 avril, M. 38°4, malaise indéfinissable, engourdissement de la **jambe droite**. Température S. 38°8.

Le lendemain, **point de côté**, dyspnée. Pénicilline.

La température, les jours suivants, se maintient entre 38 et 39°.

Le 20 avril, on a donné à la malade 4x100 mg de Dicoumarol.

Le 24, nouvelle douleur thoracique post. droite et crachats hémoptoïques.

Le 25, à la demande de mon ami H. SERMENT, Interne du Service, je vois cette malade. Les signes jambiers sont bilatéraux, surtout nets à droite (S. d'HOMANS ++). Héparinothérapie : 125+100+125 mg. Température M. 37°8, S. 38°.

Le 26, chute spectaculaire de la température. M. 37°1. S. 37°3. Amélioration générale remarquable. La malade ne ressent plus aucune douleur.

Sang : GR 3.640.000 — GB 8.300 — Plaquettes 190.000. La température, sous l'effet de la médication anticoagulante administrée à doses dégressives, demeure à un niveau normal. Le 27, la malade est levée.

Le 29, nous décidons, SERMENT et moi, de pratiquer une PHLEBOGRAPHIE : elle se déroule sans incident. Résultat : sur le cliché de face de la jambe gauche, thrombose évidente, totale, de l'une des deux veines péronières. La poplitée et la fémorale sont bien injectées (voir ci-contre).

Le 4 mai, l'H. est suspendue, car une radiographie thoracique révèle l'existence, à droite, d'un épanchement pleural assez abondant. La malade est en effet un peu dyspnéique. La ponction ramène quelques gouttes de sang rosé. La température oscille pendant 3 jours entre 37°2 et 37°9. Pénicilline, Papavérine, Caféine, Coramine.

Le 8, la hauteur de l'épanchement a nettement diminué. Dans la nuit, la malade est éveillée par une reprise des douleurs au niveau du mollet gauche.

Le lendemain, la température est normale. Nous faisons pratiquer le soir, une injection de 25 mg d'H. et pendant 3 jours, à partir du lendemain, 2 injections par jour de 100 mg. Toute douleur disparaît le 11 mai.

L'épanchement n'augmente pas et même semble régresser.

Tout rentre dans l'ordre sans nouveau traitement dans les 15 jours qui suivent. La malade ne souffre, un peu à la marche, de ses jambes que si celles-ci ne sont pas bandées. Elles sont d'apparence strictement normales.

Critique : TRES BON résultat.

Effet spectaculaire des premières injections d'H. alors que la Pénicilline et le Dicoumarol paraissaient n'avoir aucune action.

Je suis coupable d'avoir méconnu pendant quelques jours l'existence d'un épanchement pleural. S'agissait-il réellement d'une pleurésie hémorragique due aux anticoagulants ? Je l'ai cru et c'est ce qui nous fit interrompre le traitement. Quoi qu'il en fût, cette complication eut une évolution bénigne, mais elle prolongea le séjour de la malade à l'hôpital.

d) L'Héparine, en principe, ne provoque *pas de sensibilisation*. Néanmoins, il est conseillé lorsqu'on reprend un traitement par l'Héparine de commencer par de petites doses « désensibilisantes », 25 mg., par exemple. (Cf. ci-dessus.)

C. — MODE D'ADMINISTRATION

L'Héparine, dans sa forme actuelle, *est inactive per os*. Il faut donc l'administrer en injections. La voie intra-veineuse est la plus couramment utilisée.

1° VOIE INTRA-VEINEUSE :

On a recours, soit aux injections répétées plusieurs fois dans les vingt-quatre heures, soit à la perfusion veineuse.

a) *Injectons discontinues :*

C'est à ce mode d'administration que les auteurs suédois se rallient le plus volontiers. C'est pratiquement le seul dont nous ayons fait nous-même usage dans les cas que nous rapportons.

On peut faire, comme l'ont conseillé CRAFOORD, JORPES, BAUER, au début du traitement, *quatre injections par jour de quatre heures en quatre heures*, soit : huit heures, douze heures, seize heures, vingt heures ou vingt-deux heures ; soit toutes les six heures, et alors, même la nuit, soit : 8 h., 14 h., 20 h., 2 h.



Observation n° 17 (cf. p. 68)

Observation n° 17

1/4 . 12 . 13 . 14 . 15 . 16 . 17 . 18 . 19 . 20 . 21 . 22 . 23 . 24 . 25 . 26 . 27 . 28 . 29 . 30 . 1/5 . 2 . 3 . 4 . 5 .

140 . 40°

120 . 39°

100 . 38°

80 . 37°

■ = 100 mg

← E-P

LEVER

PHLÉBOGRAPHIE

Time MAR

43 ans .

Pénicilline 400.000 UO

"

"

"

"

"

"

"

"

Dicoumarol 400mg



Pénicilline

"

"

"

Ultérieurement, l'intervalle entre chaque injection est augmenté et le nombre de piqûres de 4 réduit à 3, puis à 2, puis à 1 par 24 heures.

Certains auteurs se servent, au Canada et en Suède, d'aiguilles spéciales (MURRAY, OLOVSON, EDLUND) en forme de pipe que l'on laisse à demeure dans une veine du membre supérieur. Le « fourneau de la pipe » est obstrué par une membrane de caoutchouc au travers de laquelle l'Héparine est injectée toutes les quatre ou six heures. Bien entendu ces aiguilles peuvent également servir pour une perfusion continue.

Elles sont spécialement indiquées et utiles chez les malades qui ont de « mauvaises » veines. Au surplus, l'injection avec cette simplification, peut être confiée à une infirmière et être faite durant le sommeil du patient.

b) *Perfusion* (continuous intravenous drip) :

Cette méthode fut instaurée par MURRAY et a gardé la faveur des auteurs canadiens et de maints auteurs américains.

L'Héparine est mélangée à une solution de sérum physiologique le tout étant administré en goutte à goutte à débit réglable (clamp placé sur un tube de cautochouc qui relie le ballon à l'aiguille).

Une variante de cette méthode est la *perfusion intra-osseuse* (sternum, apophyse tibiale chez l'enfant) qui a été imaginée par LINDGREN et WALLDEN, 1944. L'effet sur la coagulation serait le même que par le procédé précédent.

Elle trouve surtout son indication chez l'enfant ou chez les sujets à veines inaccessibles.

2° VOIE SOUS-CUTANÉE ET INTRA-MUSCULAIRE :

WALKER (1945) préconisa l'administration *intra-musculaire* d'Héparine en quatre injections par 24 heures, l'effet serait alors plus facilement contrôlable, mais il y a toujours un certain risque de réaction locale.

Seule l'Héparine, accompagné d'un véhicule retard est appropriée à ce mode d'administration.

CRITIQUE DE CES DIVERSES MÉTHODES

A. — LE PROCÉDÉ LE PLUS PHYSIOLOGIQUE est évidemment celui de la *perfusion* puisqu'elle permet une imprégnation continue de l'organisme. Elle présente quelques inconvénients :

— Nécessité d'une surveillance étroite, comme il en est de toute perfusion : mais c'est moins la perméabilité de l'aiguille qu'il faut ici vérifier que la régularité du débit.

D'autre part, ce débit doit être subordonné aux mesures du *temps de coagulation*. Il est donc recommandé d'en faire la recherche toutes les six heures d'abord, plus tard toutes les douze heures, pour être assuré que l'effet se maintient : le but recherché est de maintenir le temps de coagulation entre 15 et 25 minutes.

— Le goutte à goutte intra-veineux s'oppose à la mobilisation du malade hors du lit.

— Il est contre-indiqué en présence de troubles rénaux ou cardiaques, eu égard au volume de liquide administré.

B. — LE PROCÉDÉ LE PLUS PRATIQUE est, théoriquement, celui de l'*Héparine Retard*.

En effet :

— le produit s'administre par voie sous-cutanée : *une injection tous les deux jours* permet de maintenir un effet anti-coagulant suffisant (Héparin-Pitkin).

— Dès la deuxième heure, le temps de coagulation est déjà six fois supérieur à la normale.

Ce procédé n'a été, à ma connaissance, utilisé qu'aux U.S.A. Il semble qu'il y ait là une méthode d'avenir. On ne peut malheureusement espérer qu'elle puisse être largement répandue en raison des difficultés et des frais supplémentaires auxquels expose la préparation d'un tel produit dont la stérilisation pose de délicats problèmes.

C. — LE PROCÉDÉ LE PLUS UTILISÉ est celui des INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DISCONTINUES :

— Il est difficilement applicable chez les malades qui « n'ont pas de veines » : l'aiguille d'OLOVSON ou d'EDLUND est dans ces cas d'un secours précieux.

— Il impose une sujétion pénible au malade (et au médecin) et il faut parfois un certain talent de persuasion pour le faire accepter à un patient timoré.

**

Une objection, tout de suite, apparaît : comment se fait-il que, le malade étant laissé de 10 heures du soir à 8 heures du matin sans Héparine — produit dont l'élimination est théoriquement achevée au bout de quatre heures — la thrombose ne « profite » pas de cette trêve nocturne pour s'étendre et progresser ?

Il est malaisé de répondre... Une fois encore, nous sommes réduits aux hypothèses.

Force est de supposer que l'action de l'Héparine se prolonge lors même que son élimination est terminée. Les seules mesures du temps de coagulation n'attestent pas toujours ce fait.

C'est, dans un sens, rassurant. C'est également assez alarmant. M. le Professeur FONTAINE nous a parlé d'un sujet traité par l'Héparine et qui mourut finalement : « à l'autopsie, jamais on n'avait vu un cadavre saigner autant ; le sang n'était absolument pas coagulé ».

On serait tenté de dire, comme le populaire : « ne cherchons pas à comprendre... » et acceptons les mystères de la guérison des thromboses par l'Héparine.

D. — THÉRAPEUTIQUES ADJUVANTES

1° La première qui est presque une condition *sine qua non* du succès du traitement est la MOBILISATION ACTIVE DES MEMBRES.

C'est évidemment cette pratique qui confère à ce mode de traitement son caractère révolutionnaire.

Nul ne se dissimulait naguère les inconvénients que présentait la stricte immobilisation en gouttière. Et pourtant, elle eut pendant si longtemps force de loi que la routine avait fini par lui conférer un certain crédit. Aujourd'hui encore, la mobilisation d'un phlébitique, en dépit des preuves indiscutables qui sont rapportées du bénéfice qu'on en peut retirer, rencontre l'opposition d'un grand nombre de médecins.

Cette opposition est motivée soit par leur ignorance, soit par leur appréhension, soit, plus souvent encore, par une prétendue prudence qui est une façon commode de farder leur pusillanimité.

Cette attitude serait compréhensible,

1) si de tels praticiens n'avaient eu qu'à se louer des effets de l'immobilisation. (N'oublions pas qu'il n'est point de statistique de malades traités à l'Héparine et précocement mobilisés, si mauvaise soit-elle, qui fasse état d'un nombre d'embolies pulmonaires consécutives et fatales, comparable à celui qui est à mettre au passif de l'immobilisation exclusive).

2) Si une proportion quelconque d'accidents avait pu être attribuée directement à la mobilisation d'un malade hépariné.

3) (Et c'est là, surtout, que ce comportement des médecins s'apparente à celui de l'autruche.) *Si l'immobilisation qu'ils recommandaient à leurs malades avait jamais été effective.* Or, on sait qu'à moins de les placer dans un lit mécanique, les phlébitiques sont bien forcés de se mouvoir, ne fût-ce que pour aller sur le bassin. Par surcroît, c'est à leur jambe présumée saine qu'ils infligent le poids de tous les efforts alors que dans bien des cas celle-ci recèle un caillot mobile, tout prêt à se détacher.

En bref, *l'immobilisation n'est qu'un dangereux trompe-l'œil* auquel il ne faut avoir recours qu'à défaut de toute autre méthode.

Il n'est pas rare aujourd'hui encore, de voir des malades effectivement traités à l'Héparine, et même, parfois, avec des doses correctes, auxquels la mobilisation est catégoriquement refusée. Bien souvent, alors, on autorise les mouvements après quelques jours d'Héparine — après que l'administration du produit a été suspendue. Il ne faut dès lors pas s'étonner que la reprise de la marche soit difficile. Il ne faut pas s'étonner non plus de la reprise, dans bien des cas, du processus thrombosant. C'est une demi-mesure, une façon de « ménager la chèvre et le chou », avec laquelle on enregistre autant d'échecs que de succès. La lutte contre la stase san-

guine au niveau des membres est, n'hésitons pas à le redire, un élément essentiel du traitement. Cela, du reste, était déjà vrai avant l'héparinothérapie ; il n'est que de consulter les statistiques de CHALIER.

Je suis intimement persuadé que, dans la guérison d'une thrombose traitée dès le début, l'héparine intervient pour deux tiers et la mobilisation pour le tiers restant.

Que dire enfin de l'importance psychologique considérable de cette pratique chez un malade qui, connaissant son mal, se croyait voué à garder le lit quelque six semaines et s'aperçoit bientôt que la marche est possible et devient chaque jour plus facile.

Sachons inspirer au malade la confiance nécessaire en ce procédé qui se recommande de principes physiologiques rationnels et dont personne ne conteste le bien fondé. Combien de malades ne demandent qu'à connaître la nature de leur affection, qu'à s'instruire sur les dispositions que prend le médecin pour la combattre. Combien enfin ne demandent qu'à participer à cette lutte, à prendre une part active à leur propre guérison.

L'influence du « moral » du malade sur l'évolution d'une maladie thrombosante est, à mon sens, primordiale. N'a-t-on pas reconnu dès longtemps le rôle de la volonté (et de la bonne volonté) comme facteur de guérison de certaines maladies : poliomyélite par exemple. Elle est au moins aussi importante en matière de thromboembolie où la part du dérèglement neuro-végétatif est considérable et mérite de retenir toute notre attention.

Comment concevoir cette mobilisation

C'est essentiellement à Gunnar BAUER que l'on doit d'en avoir formulé les principes, mais n'oublions pas que CHALIER, LERICHE et tous ceux qui se rallièrent au procédé des infiltrations lombaires l'avaient déjà préconisée et formellement recommandée.

Cette mobilisation doit être précoce, incessante et progressive.

Dès la première injection d'Héparine il sera assigné au malade d'effectuer de profonds mouvements respiratoires et de mouvoir, pour commencer, ses orteils, puis de faire assez rapidement des mouvements de dorsi-flexion de son articulation tibio-tarsienne, puis de son genou, de sa hanche enfin.

Le lever est autorisé dès que la température amorce sa courbe descendante, dès l'instant par conséquent que les doses d'Héparine commencent à être réduites. Avant de poser les pieds sur le sol le patient commencera par rester assis quelques instants, au bord de son lit, jambes pendantes (et préalablement munies d'un bandage élastique) afin de s'habituer à la station verticale et de laisser se dissiper le vertige qui en résulte fréquemment, malaise qui serait de nature, si l'on fait fi de cette précaution, à altérer la confiance du malade en ses possibilités de marche. Le premier jour, donc, le malade ne fera que quelques pas.

Le lendemain, il en accroîtra d'autant plus volontiers le nombre, que la veille il se serait « senti », comme il le dit lui-même, d'en faire beaucoup plus.

Au bout de 3 ou 4 jours, il marchera normalement. Il lui sera néanmoins recommandé :

1) de ne pas surmener le membre atteint ; 2) de ne pas, non plus, laisser faire toute la besogne à l'autre membre. L'effort doit être également réparti et la démarche équilibrée ; ceci *non point seulement pour amener le malade à se convaincre que sa jambe est en bonne voie de guérison mais parce qu'on ne peut toujours être certain que l'autre jambe a entièrement échappé aux atteintes du mal* : 3) de ne point, au moment des haltes, s'asseoir sur une chaise mais de rechercher toujours la position allongée, les pieds surélevés, ceci étant le complément logique de la méthode ambulatoire, qui met le malade dans les meilleures conditions circulatoires.

2° Les autres médicaments

Il est certain que le malade, dans bien des cas, ne pourra tirer que bénéfice de l'association à l'Héparine de :

a) ANTISPASMODIQUES

1) Syncaïne :

- intra-veineuse,
- intra-artérielle (fémorale),
- en infiltrations lombaires.

C'est une question d'appréciation de l'importance du spasme. Parfois, c'est simplement affaire de goût. Pour ma part, j'ai souvent eu recours à ces médications adjuvantes, mais, je l'avoue, bien souvent, j'en ai fait usage dans des cas où le malade ne pouvait assumer les frais d'un long traitement à l'Héparine — comme méthode supplétive en somme. Je m'en suis, en général, trouvé bien, mais je n'ai jamais observé avec ces médicaments, à ces moments où j'aurais volontiers poursuivi les injections d'Héparine, un effet aussi favorable (subjectivement comme objectivement) que celui obtenu avec l'anticoagulant.

Par ailleurs, j'en suis formellement partisan dans les cas où l'existence d'un spasme artériel est probable. L'action de la syncaïne intra-artérielle ou simplement intra-veineuse paraît dans ces cas-là remarquable sur l'élément spasme-douloureux.

Je pense que l'association d'un processus d'atteinte artérielle (1^{re} ou 2^{re}, peu importe... Contrairement à ce qui a été écrit, je le crois plus souvent secondaire à la thrombose veineuse qu'inaugural), je pense, dis-je, que cette association peut être affirmée sur la constatation des quatre signes suivants :

1° Douleur à la pression profonde de l'interligne tibi-péronier entre les deux jumeaux (douleur veineuse) ;

2° Douleur à la « pression en masse » du mollet (signe d'artérite de grande valeur qui est cher à M. le Professeur Moiroud) ;

3° Disparition ou affaiblissement extrême des pulsations artérielles au niveau de la tibiale postérieure et de la pédieuse ;

4° Amélioration remarquable et quasi immédiate des signes 2 et 3, par injection intra-veineuse simultanée d'Héparine et de syncaïne.

Cette tétrade peut être évidemment enrichie par la recherche des oscillations artérielles et par la pratique d'une artériographie et d'une phlébographie, etc... Mais c'est la simplicité de la recherche de ses éléments et sa valeur pratique qui m'incitent à l'énoncer ici.

2) A côté de la syncaïne, il faut faire une place à la *papa-vérine* injectable comme médicament antispasmodique adjuvant. Nous y avons eu fréquemment recours, par acquit de conscience. En réalité, je doute si elle est indispensable et suffisante pour faire disparaître la douleur des thromboses qui s'atténue si vite sous l'unique effet de l'Héparine.

De toute façon, nous ne pouvons nous étendre sur la pratique de ces médications puisque le cadre de notre travail est limité au traitement des phlébités par la seule Héparine.

b) ANTICOAGULANTS DE SYNTHÈSE

Pour la même raison, nous ne nous arrêterons pas sur les avantages de l'association Héparine-Dicoumarol en raison de l'embarras où l'on se trouve de savoir ce qui, dans le succès ou l'échec, revient en propre à l'un ou l'autre des deux anticoagulants.

Cette association est intéressante par la simplification qu'elle réalise dans l'exécution du traitement et par l'économie qu'elle permet au malade de faire. Le prix des anticoagulants synthétiques spécialisés étant beaucoup plus abordable que celui de l'Héparine.

Mais, à Marseille, où la recherche du taux de prothrombène ne peut pas toujours être faite à l'hôpital et doit être confiée à un laboratoire privé, cette économie est, de ce fait illusoire, à moins de se dispenser de cet examen, ce qui est inadmissible.

Quoiqu'il en soit, aux U.S.A. en particulier, l'association Héparine-Dicoumarol a de très nombreux partisans ; les deux médicaments sont administrés dès le début et simultanément, et l'on arrête les injections d'Héparine lorsque, preuves de laboratoire en mains, le dicoumarol commence à agir.

c) ANTIBIOTIQUES

L'association à l'Héparine de *Pénicilline* n'est, à mon sens, indiquée que dans un cas : le gros infarctus pulmonaire dont l'abcédation est à redouter. Ailleurs, la pénicilline n'a pas sa place dans le traitement des thromboses ; elle y est plus nuisible qu'utile en raison de son inefficacité (preuve supplémentaire du mince rôle de l'infection dans la pathogénie) et de son action thromboplastique plus que probable.

Ce paragraphe mériterait un plus long développement.

CHAPITRE II

Prophylaxie des Thrombo-Embolies Héparinothérapie préventive

A) Recherches expérimentales.

Les premières expériences destinées à montrer le pouvoir de l'Héparine dans la prévention de la Thrombose furent pratiquées sur l'animal, en 1932, à l'Université de Toronto et rapportées en 1932 et 1937 par leurs auteurs MURRAY, JAKES, PERRETT et BEST.

Ceux-ci opèrent de la façon suivante :

Un traumatisme est porté sur l'intima d'une grosse veine apparente par des moyens chimiques (ricinoléate de sodium) et mécaniques. Bientôt, un thrombus oblitérant apparaît chez l'animal non traité. Si l'animal a reçu de l'Héparine par voie intra-veineuse ou même intra-artérielle, la tendance du sang à former un caillot est notablement diminuée, voire complètement supprimée. Ce dernier résultat est obtenu si l'animal est hépariné avant que la veine ne soit altérée et si les injections sont poursuivies pendant 72 heures.

BEST, COWAN et MAC LEAN (1937) entreprennent des expériences analogues et révèlent que les *thrombocytes perdent chez l'animal hépariné, leur tendance à s'agglutiner*. Les quantités d'Héparine utilisées au cours de ces dernières expériences étaient en général de 30 - 40 unités Toronto (0,3 - 0,4 mg.) par kilo, par voie intra-veineuse, à des intervalles horaires.

Récemment, KIESEWETTER et SHUMACKER (juin 48) injectent à 70 chiens du morrhuate de soude entre deux clamps placés sur la jugulaire externe ou sur la veine fémorale. La thrombose se produit rapidement de 24 heures à 48 heures après. Les animaux sont sacrifiés 7 jours après.

Si l'anticoagulant est administré par voie intra-veineuse à la dose de 0,5 à 4 mg., 24 heures avant l'opération et dans les jours qui suivent, aucune thrombose ne se produit. L'action préventive est donc nette et est d'ailleurs encore plus marquée vis à vis de la thrombose artérielle.

B) Expérimentation clinique :

Dès qu'une solution d'Héparine pure put être obtenue, on procéda au Canada et en Suède à des essais de prévention de la thrombose chez l'homme.

a) *En Suède.*

1) Pendant les années 1935 et 1936 CRAFOORD fit les premiers essais avec des doses et des moyens d'administration divers.

Il constata, en dernière analyse, que le *procédé le plus pratique était celui des quatre injections quotidiennes d'Héparine*, 3 de 50 mg. pendant le jour, en commençant à 8 heures du matin ; la quatrième de 100 mg. à 8 heures du soir. Ces doses se sont révélées les plus satisfaisantes. Dans certains cas, $75+75+75+125$ mg. quotidiens furent administrés.

CRAFOORD choisit pour ces expériences un groupe de sujets de 40 ans ou plus présentant des affections particulièrement désignées aux complications thrombo-emboliques.

Jusqu'au 1^{er} mai 1940, 325 patients furent ainsi traités ; aucune thrombo-embolie certaine n'apparut. 3 sur les 325 présentèrent quelques signes suspects de thrombose.

Pendant cette même période, 302 sujets soumis à des interventions analogues ne reçurent aucun traitement anticoagulant prophylactique. La majorité se composait de sujets plus jeunes que les précédents et qui, dans l'ensemble, semblaient courir de moindres risques de thrombose : 33 eurent une phlébite, 15 autres présentèrent un peu de fièvre et une accélération du pouls.

CRAFOORD examina également, du 1^{er} novembre 1935 au 1^{er} novembre 1937, 809 sujets appartenant à des groupes semblables et qui n'avaient pas reçu d'Héparine prophylactique : 68 eurent des signes certains de thrombose, 54 eurent des signes douteux (accélération du pouls et élévation thermique).

2) avec une posologie d'Héparine semblable à celle préconisée par CRAFOORD ($50+50+50+100$ mg.), WETTERDAL dans le même Sabbatsberg Hospital de Stockholm, traite 127 cas de gynécologie à partir de juillet 1938 (cf. Table III).

3) WESTMAN et LEISSNER, à la Maternité de Lund, recherchent, à partir du printemps 1939, l'action de l'Héparine comme moyen de prévention de la thrombose post-partum.

Il l'administre 20 - 24 heures après la délivrance à des parturiantes qui ont subi des manœuvres obstétricales.

Dans 16 cas, l'Héparine fut prescrite chez des patientes qui avaient souffert antérieurement de thrombose.

Dans la première série, cinquante patientes reçoivent 75 mg. d'Héparine toutes les 6 heures pendant deux jours. Résultat : 2 cas de thrombo-embolie au dixième et au onzième jour après la délivrance.

Dans la deuxième série (communiquée en septembre 1941) 117 patientes reçoivent $50+50+50+100$ mg. par jour pendant cinq jours. Résultat : 2, peut-être 3 cas de thrombose tardive au quinzième jour, au vingtième jour. Aucun décès.

TABLE I

*Patients opérés entre le 1^{er} novembre 1937 et le 1^{er} mai 1940
traités préventivement à l'Héparine*

Siège de l'opération	Nombre de cas	T. E. à l'autopsie	Point de côté + hémoptysie	Point de côté sans hémoptysie	Symptômes jambiers	Cas de T. E. certains et suspects	Signes suspects (température, pouls)	Nombre de cas exempts de complic. T. E.
Hernies	97	0	0	0	0	0	0	97
V. B.	85	0	0	0	0	0	2	83
Appendice	44	0	0	0	0	0	0	44
Estomac	27	0	0	0	0	0	0	27
Cancer colique, rectal	11	0	0	0	0	0	0	11
Varices	19	0	0	0	0	0	0	19
Appareil génital masculin	20	0	0	0	0	0	1	19
Rein et appareil urinaire	13	0	0	0	0	0	0	13
Membres	9	0	0	0	0	0	0	9
TOTAUX	325	0	0	0	0	0	3	322

TABLE II

*Patients opérés entre le 1^{er} novembre 1937 et le 1^{er} mai 1940
n'ayant reçu aucun traitement préventif*

Siège de l'opération	Nombre de cas	T. E. à l'autopsie	Point de côté + hémoptysie	Point de côté sans hémoptysie	Symptômes jambiers	Cas de T. E. certains et suspects	Signes suspects (température, pouls)	Nombre de cas exemptés de complic. T. E.
Hernies	90	0	8	0	2	8	5	75
V. B.	49	1	2	4	0	3	2	40
Appendice	74	0	7	1	0	8	4	62
Estomac	45	3	0	0	0	3	0	7
Cancer colique ou rectal	10	3	1	0	0	4	4	37
Varices	13	0	0	1	2	3	0	10
Appareil génital masculin	11	1	0	0	1	2	0	9
Rein et appareil urinaire	10	1	0	0	1	2	0	8
TOTAUX	302	9	18	6	6	33	15	248

TABLE III

Interventions	Nombre de cas	Thromboses	Thi. + Ep.	Morts par EP.
Patients héparinés				
Prolapsus	35	(1 ?)	(1 ?)	0
Myomes	70	1 + (1 ?)	(1 ?)	0
Autres laparotomies ..	22	0	0	0
non héparinés				
Prolapsus	140	7 = 5 %	3 = 2,1 %	2 = 1,5 %
Myomes	914	35 = 3,8 %	14 = 1,5 %	1 = 0,1 %
Autres laparotomies ..	1845	35 = 1,9 %	14 = 0,7 %	8 = 0,5 %

Dans une troisième série, 192 malades sont traités : 2 cas de thrombose au neuvième jour qui guérirent par l'Héparinothérapie faite alors à titre curatif.

b) *Au Canada.*

1) En août 1937, MURRAY, JAQUES, PERRETT et BEST communiquent les observations de 76 opérés traités préventivement par l'Héparine.

En août 1938, 315 cas sont rapportés. Le traitement avait été entrepris de 4 à 24 heures après l'intervention et continué pendant plusieurs jours, voire deux semaines.

L'Héparine était donnée d'ordinaire en goutte à goutte intraveineux à raison de 0,1 mg. par cm^3 de sérum physiologique au rythme de 25 à 30 gouttes par minute. L'aiguille à perfusion était laissée 3 à 8 jours dans la veine. *Aucune complication thrombo-embolique n'apparut.*

2) En 1940, MURRAY, MACKENZIE et WILKINSON rapportent 400 observations avec des résultats tout aussi favorables.

3) En 1942, MURRAY, MACKENZIE ajoutent 260 cas à leur statistique : *efficacité absolue du traitement prophylactique.*

♦♦

Certains auteurs sont beaucoup moins enthousiastes :

R.-G. REIMANN, HUNZIKER (1942) rapportent 69 cas de gynécologie où l'Héparine n'avait eu aucun effet préventif. Ils avaient donné ou bien 2 x 10 mg. par jour de Liquémine ROCHE ou 4 x 20 mg. pendant 3 jours.

18 patients reçurent 40 mg, 1 heure, 5 heures et 30 heures après l'opération ainsi que le recommandait LENGGENHAGER. Deux d'entre eux eurent une thrombo-phlébite et un troisième mourut d'embolie pulmonaire. Dans l'ensemble des séries, neuf thrombo-phlébites et 3 morts par embolie pulmonaire.

A la clinique de l'Université d'Uppsäl, même infortune avec 4 x 20 mg. par jour pendant 3 jours dans 60 cas.

A. NIELSEN, en 1942, obtient des résultats décevants que JORPES attribue à la mauvaise qualité de la substance employée, de beaucoup inférieure à l'Héparine VITRUM suédoise.

KÖNIG (1942) traite 120 patients : cent mg. d'Héparine dès l'intervention terminée et 8, 24 et 32 heures après. Résultat : 2 décès par embolie pulmonaire, un infarctus non mortel et toutes sortes d'hémorragies.

Conditions du succès de l'Héparinothérapie prophylactique

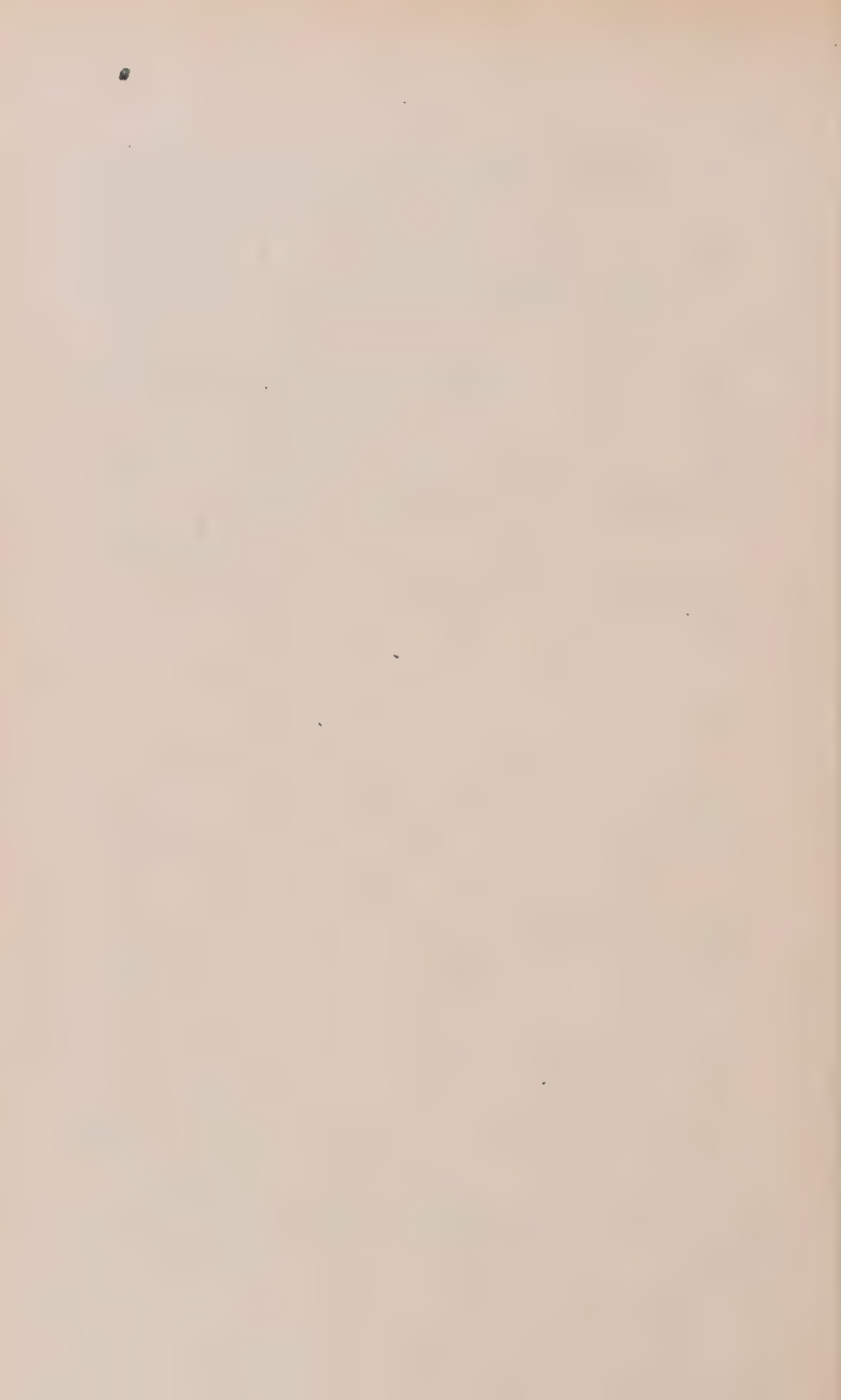
— La solution d'Héparine doit être rigoureusement pure.

— Les injections d'anticoagulant doivent être commencées au plus tôt 36 - 48 heures après l'intervention ou l'accouchement, délai nécessaire à une bonne hémostase (v.i.) à moins qu'il ne s'agisse d'une opération de chirurgie vasculaire, auquel cas l'Héparine doit être administrée pendant l'intervention et dans ses suites immédiates.

L'expérience a montré qu'une dose de 250 mg. par jour (5 cc. de la solution à 5 %) répartie en quatre injections pendant cinq à huit jours, jusqu'à ce que le patient soit à même de se lever et de se déplacer normalement, était la plus satisfaisante.

Cette dose de 250 mg. n'a rien d'absolu, elle peut, sans inconvénient, être augmentée jusqu'à 350 chez certains sujets particulièrement prédisposés. *En revanche, des doses inférieures à 250 mg. occasionnent des mécomptes.* (WETTERDAL, LEISSNER).

— L'Héparinothérapie doit être associée à une mobilisation précoce, immédiate et active, des membres de l'opéré pour réduire au maximum la stase sanguine.



CHAPITRE III

Traitement abortif

Après que CRAFOORD et JORPES eurent communiqué, en 1937, les premiers résultats obtenus avec l'Héparine utilisée à titre prophylactique, des tentatives furent faites pour *accroître les indications de cette substance* et les étendre au traitement curatif de la thrombose.

En août 1938, MURRAY et BEST rapportèrent 28 cas de thrombophlébites et 7 cas d'embolies pulmonaires traités par l'Héparine avec succès.

En 1939, CRAFOORD en rapportait 20 cas.

En juin de la même année, MURRAY ajoutait 72 nouvelles observations de thrombo-embolie dont les signes avaient disparu avec une rapidité surprenante sous l'effet de l'Héparine.

En 1941, PRIESTLEY, ESSEX et BARKER de la Mayo Clinic de Rochester insistaient sur l'effet favorable de l'Héparine dans la prévention des récides d'embolies pulmonaires précoces.

En 1943, enfin, RABINOWITCH et PINES mettaient expérimentalement en évidence l'effet curateur de l'Héparine sur une thrombose constituée et encore jeune.

Mais c'est GUNNAR BAUER, chirurgien chef de l'Hôpital de Mariestad (Suède) qui a apporté la plus importante contribution à cette étude. Sa conception du traitement abortif de la thrombose par l'Héparine a tout de suite prévalu.

Il exposa le 1^{er} décembre 1940 ses premiers résultats dans les termes suivants : « Les conditions nécessaires pour combattre avec succès la maladie thrombo-embolique sont au nombre de deux : *diagnostic précoce, traitement immédiat et énergique par l'Héparine.*

La veinographie permet de faire le diagnostic plus précocement que toute autre méthode.

Si, à ce stade (précoce), un traitement correct par l'Héparine est entrepris, un résultat presque parfait peut être escompté.

21 cas où le diagnostic de thrombose précoce des membres avait été confirmé par la veinographie furent traités avec 3 x 100 mg. d'Héparine par jour, pendant 35 jours. Tous les patients virent rapidement disparaître leurs symptômes et furent en quelques jours à même de quitter le lit.

Sur 32 cas semblables non traités par l'Héparine, 2 moururent, 3 firent une embolie pulmonaire, 8 firent un infarctus pulmonaire et 24 virent leur thrombose s'étendre aux veines fémorales. Durée moyenne de séjour au lit : 43 jours.

Le plus important travail d'ensemble qui ait été fait sur cette question est la thèse de ZILLIACUS, Helsingfors, 1946.

Elle fait état de 1.158 cas de thrombose soumis à la thérapeutique anticoagulante.

Nous reviendrons plus loin sur l'ensemble des résultats qui ont été obtenus avec cette méthode.

Technique du traitement par l'Héparine

Gunnar BAUER l'a décrite en ces termes :

Dès le diagnostic de thrombose (ou d'embolie pulmonaire) posé, 150 mg. d'Héparine (3 cc. de la solution à 5 %) sont injectés par voie intra-veineuse.

Selon le moment de la journée où le diagnostic est établi une ou deux nouvelles injections à de semblables doses sont faites, mais un intervalle de 4 heures entre chacune d'elles doit être respecté. La dernière piqûre est faite tard dans la nuit. Les jours suivants, 3 ou 4 injections de 100 mg. sont en général pratiquées, la dernière de la nuit étant de préférence de 150 mg.

Après quelques jours, la température, habituellement, redevient normale (ou presque) et l'œdème ainsi que la douleur à la palpation de la jambe, disparaissent.

Les doses d'Héparine peuvent alors être réduites à 2 injections de 100 mg. et, le dernier jour, à une seule injection vespérale.

Le traitement est alors terminé.

Pendant toute la durée de celui-ci, le malade est autorisé à bouger librement dans son lit et est convié à faire jouer les articulations du membre malade à plusieurs reprises dans la journée.

Le jour où les doses d'Héparine commencent à être diminuées le patient peut se lever et faire quelques pas. *Le temps passé hors du lit est chaque jour accru et, en règle, la sortie de l'hôpital s'effectue 2 ou 3 jours après le lever.*

Dès qu'il quitte le lit, le malade est pourvu d'un *bandage élastique allant des orteils au genou* dans le but de faire opposition au léger œdème qui se manifeste d'ordinaire le soir pendant les premières semaines. A Mariestad, on se sert volontiers d'une botte de Unna qui est laissée en place 2 ou 3 semaines, laps de temps au cours duquel le patient peut reprendre son travail.

Il est de la plus grande importance que les malades se lèvent quand l'Héparinisation est terminée ou même avant qu'elle le soit. La plupart des échecs du traitement résultent de l'inobservation de cette règle.

Cette règle est évidemment caduque quand la maladie causale impose le lit : par exemple, une fracture qui interdit la marche. Il est dès lors recommandé au patient d'*insister encore plus sur les mouvements de tension et de relâchement musculaires dans la mesure où le plâtre le permet.* Corrélativement, l'administration d'Héparine doit être prolongée : pendant 8 jours supplémentaires une injection de 100 mg. est faite chaque soir et au besoin 2 ultimes piqûres à

3 jours d'intervalle. Pendant cette période, l'organisme s'adapte à ces nouvelles conditions et le risque de rechute de la thrombose n'est probablement pas plus grand que chez n'importe quel autre patient confiné au lit. Cette manière de procéder a donné toute satisfaction dans 12 cas. Dans l'un d'eux il fut possible d'effectuer 19 jours après, une ostéosynthèse du tibia sans aucun ennui.

Cas particuliers

— *Quand la thrombose a pour premier signe une embolie pulmonaire massive*, le traitement est conduit de la même façon.

Pendant les 24 premières heures, cependant, il est bon d'administrer 100-125 mg. toutes les 4 heures et d'y adjoindre des injections intra-veineuses d'Eupavérine.

OBSERVATION 21. — Personnelle... Mme C..., 36 ans.

Hystérectomie totale effectuée le 3 mai 1949 dans le Service de M. le Pr. de VERNEJOUL.

Gros fibrome. Ménorragies depuis décembre 1948.

Obèse gynoïde, nerveuse.

Le 7 mai, embolie pulmonaire, crachat hémoptoïque unique.

Le 8 mai, douleur au mollet et au talon droits. Le soir, température 38°. Aucun signe à gauche.

Le 9 mai, H. : 375 mg en 4 injections.

Dès le lendemain, température normale et disparition progressive des signes les jours suivants.

Lever le 11 mai. Sang : G.R. 3.700.000 — G.B. 8.000 — Plaquettes 255.000.

H. à doses dégressives.

Guérison sans incident.

PHLEBOGRAPHIE le 13 mai 1949. (SERMENT et moi-même) : Segment suspect à la terminaison des tibiales postérieures droites. A gauche, phlébo. non faite.

Critique : EXCELLENT résultat.

Malade revue en août ; aucune séquelle.

Dose totale : 3.650 mg.

Durée du traitement : 17 jours.

— *Si la phlegmatia alba dolens est manifeste avant que le traitement ne soit instauré*, celui-ci devra porter sur une plus longue période et les doses devront être quelque peu augmentées.

OBSERVATION 22. — Personnelle... Mme M..., 34 ans.

Césarienne abdominale pour présentation du front le 8 mai 1949 dans le Service de M le Pr. VAYSSIERES.

Enfant normal. Aucune souffrance ni maternelle, ni fœtale.

Depuis l'accouchement, asthénie, anxiété, malaise indicible.

Le 10 mai, température M. 39°, S. 38°7. Pénicilline.

Le 11 mai, douleur à la face externe de la cuisse gauche.

Le lendemain, membre lourd, malhabile, crampes dans le mollet, puis le talon. Trajet douloureux jusqu'à la région des adducteurs.

Temp. les jours suivants entre 37°2 et 37°8.

Le 15 mai, apparition d'un léger œdème malléolaire.

A la demande de mon ami le docteur Robert ODDO, Chef de Clinique, je vois cette malade le 16 mai. Impotence fonctionnelle partielle. La mobilisation passive du M. I. gauche est très douloureuse. L'œdème est encore strictement distal. L'état général est altéré.

H. et mobilisation immédiate : 150+75+75 mg.

Le 19 mai, après 4 jours d'H., en 4 injections quotidiennes, les mouvements actifs sont aisés.

Dès le lendemain, toute fièvre a disparu. Les signes physiques, l'œdème en particulier, se sont dissipés. Il ne persiste comme signe fonctionnel, qu'une douleur modérée à la pression profonde de la région des adducteurs

Le 21 mai, lever.

Le 27 mai, quitte l'hôpital.

Critique : EXCELLENT résultat, malgré le traitement tardivement institué. Thrombose poplitée probable et peut-être même fémorale.

Dose totale : 3.175 mg. Durée 11 jours.

La plupart des auteurs qui utilisent l'Héparine seule dans les thromboses, ont souscrit à ce schéma de traitement et n'y ont guère apporté de modifications.

— Les auteurs américains (Mayo Clinic) se contentent de 50 mg. toutes les 4 heures.

— Certains jugent préférable d'injecter l'Héparine toutes les 6 heures : 8 h., 14 h., 20 h., 2 h. L'intérêt théorique de ce procédé est d'obtenir une imprégnation plus régulière de l'organisme et de ne pas laisser le malade un trop grand nombre d'heures sans Héparine. En réalité, l'expérience ne semble pas avoir prouvé que cette façon de procéder soit tellement préférable ; et comme elle exige une piqûre en plein cœur de la nuit et que le sommeil, le calme d'un « phlébitique » est un bien à respecter, je crois qu'on peut s'en tenir au schéma des Suédois : 8 h., 12 h., 16 h., 20-22 h. qui a, jusqu'à présent, donné satisfaction... quitte à ne pas s'expliquer que la thrombose ne « profite » pas du répit qu'on lui laisse de 22 h. à 8 h. pour reprendre sa nuisible besogne !

— En revanche, la technique de l'*Héparine en perfusion* représente une variante intéressante :

C'est la méthode chère aux auteurs canadiens et dont MURRAY fut, dès 1938, le promoteur.

200 mg. d'Héparine sont mélangés à 1.000 cc. de sérum physiologique à 0,9 pour cent ou de sérum glucosé à 5 pour cent.

L'écoulement est d'abord fixé à 25 gouttes par minute ce qui permet de maintenir le T.C. entre 15 et 25 minutes.

« Chez 400 malades, bien que l'aiguille ait été laissée en place jusqu'à 2 semaines, il n'y eut pas de thrombose. » (MURRAY).

Comme le dit N.-W. BARKER :

« Si l'Héparine doit être administrée pendant une longue période, 7 à 15 jours par exemple, la méthode du goutte à goutte IV paraît préférable. Pour une période de 2 ou 3 jours, il vaut mieux avoir recours aux injections discontinues. »

CHAPITRE IV

L'Héparine à la période d'état et au delà

S'il est vrai que l'action de l'Héparine n'est autre que d'empêcher l'extension du thrombus, on conçoit mal qu'elle puisse avoir un effet favorable sur une phlébite à la période d'état à un moment où les veines profondes du membre sont d'ores et déjà totalement oblitérées. Et pourtant, il est de fait qu'à ce stade encore on ne doit pas désespérer de voir, sous l'effet de la médication anticoagulante, plusieurs symptômes s'amender et même, dans certains cas, disparaître tout à fait :

Voici une observation démonstrative :

M. B... Henri, 76 ans.

Le 30 juin 1949, dans la matinée, angoisse et douleur thoracique brève, suivies de syncope avec chute. Le patient, qui est d'une énergie et d'une vitalité peu communes, reprend ses sens et, selon son désir, rentre à pied chez lui. Arrivé à son domicile, nouvelle syncope avec chute. Il s'alite, sur la prescription du Dr Azalbert, avec un traitement toni-cardiaque banal. 4 jours après cet incident, le Dr Gaston est appelé en consultation. Le malade a une fièvre persistante autour de 38°. S'agit-il d'un infarctus du myocarde ? Un électrocardiogramme est pratiqué le 7 juillet : signes légers de coronarite. La température est pratiquement normale dès le 11^e jour, l'état général assez satisfaisant. Le 16, apparition d'un œdème à la racine de la cuisse droite qui progresse vers le genou, rapidement. Température du soir 38°5. La nuit précédente le malade avait très mal dormi, avait eu des cauchemars. Il avait également des douleurs dans la jambe droite. L'œdème, pendant 4 jours où la température oscille du matin au soir entre 37° et 37°8, reste strictement localisé à la cuisse. Le 20, le reste du membre est envahi par l'œdème, brusquement. Le soir, clocher thermique à 39°2. Douleurs modérées. Traitement : pénicilline. Aucune amélioration. La température descend cependant en lysis jusqu'au 24 juillet : 37° le matin, 37° 9 le soir. Même température pendant 4 jours. Le 29, elle recommence à s'élever.

Le Pr. Agrégé Lamy est appelé en consultation. Dans l'impossibilité de se déplacer, il suggère au Dr Azalbert de faire appel à nous.

Nous voyons le malade le 1^{er} août : à droite, phlegmatia alba typique, impotence fonctionnelle totale. Température 39°. Nous prescrivons 300 mg. par jour d'Héparine.

Dès le lendemain soir, la température est à 38°. Nous recommandons au malade de mouvoir ses jambes. Amélioration fonctionnelle et générale jour après jour. Nous faisons lever le malade le 6. Le 11, dernière piqûre d'Héparine. Le patient marche très facilement avec les jambes entourées de bande de crêpe. Il est alors pratiquement apyrétique.

Il part en voiture le 20 août, avec notre autorisation, dans sa propriété. Nous l'avons revu le 9 octobre, le membre gauche est normal. Au niveau du droit ne persiste qu'un léger œdème de stase. Nous lui conseillons le port d'un bas à varices.

Nous l'avons revu le 10 novembre 1949. Son état de santé est excellent. Il a grossi depuis le mois de juillet de plusieurs kilos. Il ne se plaint que de légères douleurs musculaires au niveau de la cuisse droite qu'un comprimé d'aspirine suffit à calmer.

A noter dans les antécédents personnels : luxation de la rotule gauche il y a 30 ans, à la suite de laquelle le malade a gardé le membre inférieur enflé pendant deux ans. On avait alors parlé de « périphlébite »...

A noter surtout, dans les antécédents familiaux : que la mère, une tante, un frère, les deux sœurs et un fils du malade ont eu une phlébite dans des circonstances très diverses.

C'est donc le 7^e cas dans une famille dont les membres ne sont ni « nerveux » ni obèses et ont dans l'ensemble une excellente santé. Une caractéristique commune : ils ont presque tous « les évanouissements faciles ».

Voici donc un résultat éloquent de phlébite constituée, et évoluant depuis un mois, traitée avec succès par l'Héparine, résultant d'autant plus encourageant qu'on était moins fondé à l'escompter.

OBSERVATION 40. — Personnelle, Mme F..., 29 ans.

Accouchement normal le 9 septembre 1949.

Le 13 septembre, crampe dans le mollet droit et fourmillement dans le pied. Pas de fièvre, pouls normal. Le 14 septembre, 3 × 50 mg. d'Héparine, mais sans horaire précis. L'œdème malléolaire apparaît et progresse.

Le 15 septembre, 37.9 le matin ; liquémine 3 × 10 mg. dans la journée sans horaire précis plus pénicilline 100.000 U. O. toutes les 3 heures.

Le 16, je vois cette malade à la demande de son mari, le Dr F..., dans l'après-midi : Phlégmatis alba dolens droite typique, impotence fonctionnelle quasi absolue. Dans la journée, la malade a déjà reçu 2 × 80 mg. de liquémine.

Le 17, 450 mg. d'Héparine par 24 heures. Dans la soirée, la malade mobilise déjà sans difficulté son articulation tibio-tarsienne et fléchit un peu le genou. Dans les jours suivants : Héparine 450 mg., 400 mg. 375 mg., 275 mg., 275 mg., 250 mg.. L'œdème a notablement regressé, la mobilisation active dans le lit est aisée.

Le 23 septembre, lever. Taux de prothrombinémie : 66 % T. C. 5' - G. R. : 4.200.000. G. B. 8.000 Plaquettes 150.000. La guérison se poursuit de façon très satisfaisante. La malade réintègre son domicile le 24 Octobre.

Le 26 Octobre poussée fébrile soudaine à 38.8 avec frissons. Examens d'urines : colibacilles ; Sulfamides (Rufol) pendant 8 jours.

Revue le 22 octobre 1949, la malade a repris une activité normale. Elle ne présente qu'un léger œdème de stase.

Le 12 novembre nous revoyons la malade. Elle ne se plaint pas de sa jambe

Elle attribue l'augmentation de volume du membre qu'elle a constatée depuis deux jours à un surcroît d'efforts et de fatigue car, en dépit de nos recommandations, la malade n'observe presque aucun repos.

C'est bel et bien une récurrence de phlébite qu'elle présente. Nous prescrivons à nouveau : Héparine, une injection I. V. matin et soir de 2 cc. 1/2. En 24 heures, tout rentre dans l'ordre. Pas de fièvre, pas de douleur, le membre a récupéré un volume subnormal. Par prudence, nous faisons continuer l'héparinothérapie pendant quelques jours.

A noter dans les antécédents, insuffisance veineuse, nervosité extrême. La mère de la malade a eu une phlébite en fin d'accouchement. Elle a gardé 3 mois le lit, elle souffre toujours.

Critique : TRES BON résultat puisque, lorsque l'Héparine a pu être sérieusement administrée, la maladie était déjà à la période d'état et malgré ce, tous les symptômes ont régressé.

D'autre part, si l'Héparine n'a pas eu un effet durable, elle a du moins remarquablement agi sur la récidive.

OBSERVATION 51. — (Personnelle), M. A..., 60 ans.

Présente un œdème de la cuisse gauche et des douleurs dans le mollet gauche à la marche.

Cet œdème est survenu, il y a 6 mois, après un accident au cours duquel une veine fut blessée à la face interne de la cuisse gauche.

Le malade a observé depuis un repos presque complet, mais les douleurs n'ont pas cédé.

Antécédents : Varices essentielles bilatérales, surtout à droite.

A l'examen, mollet gauche très douloureux, signe d'HOMANS + +. Les pulsations artérielles sont bien perçues. C'est un tableau de thrombophlébite que présente ce malade qui est, par ailleurs, légèrement fébrile et dont le temps de coagulation est à 2'30". Le jour de son entrée à l'hôpital, dans le service de notre Maître, M. le Pr. CHARPY, nous administrons 125 mg. d'Héparine. Phlébographie le jour même, bilatérale (Dr BOURDONCLE et moi-même) à droite, image banale de varices avec bonne circulation profonde, à gauche, segment suspect, mauvaise imprégnation de la terminaison de la tibia postérieure ; ce malade reçoit pendant 7 jours 250 mg. d'Héparine par jour. La température avait atteint 38°2 le 2^{me} jour, est très vite revenue à la normale, les douleurs ont disparu, le malade marche très facilement.

Le 22 Novembre, nous faisons une phlébographie de contrôle dans des conditions strictement identiques : le segment suspect est maintenant parfaitement injecté.

L'Héparine est continuée deux jours, le malade est guéri.

Critique : EXCELLENT résultat obtenu sur l'une de ces authentiques thromboses profondes dont on néglige si souvent le traitement en parlant de varices internes et en mettant le malade au repos, ce qui a pour seul effet de compléter l'oblitération des veines profondes.

Dose totale : 2.250 mg.

Durée du traitement : 9 jours.

OBSERVATION 53. — (Personnelle), Mme M..., 38 ans.

Cette malade nous est envoyée, à mon ami BOURDONCLE et à moi-même, par H. SERMENT, Interne du Service du Dr GAMEL. Au mois de Juillet, un léger traumatisme du bras (striction manuelle) provoque le lendemain l'apparition de douleurs, d'impotence fonctionnelle et d'un œdème inflammatoire de la partie supérieure du bras gauche.

Depuis lors, les symptômes ne se sont guère améliorés et la malade présente tous les soirs, en l'absence de tout traitement, une température à 37°6, 37°8.

Elle présente les symptômes d'une thrombo-phlébite superficielle du membre supérieur. La Phlébographie que nous pratiquons n'est guère démonstrative.

Héparine 350 mg. par jour pendant 6 jours et 200 mg. le dernier jour. La température revient à la normale, les phénomènes fonctionnels ont totalement disparu.

Il ne persiste au niveau du bras qu'une petite induration localisée à un petit segment veineux.

Critique : TRES BON résultat malgré une thérapeutique tardive. Je pense qu'on peut faire entrer ce cas dans le cadre des phlébites par effort du membre supérieur.

OBSERVATION 54. — (Personnelle), Mme F..., 54 ans.

Cette malade a eu, il y a deux mois, une fracture de jambe gauche à la suite de laquelle elle a présenté, étant alitée et plâtrée, des embolies-pulmonaires répétées.

Le Dr Louis ARTAUD, Chirurgien des Hôpitaux, nous a demandé d'instituer chez cette malade un traitement par l'Héparine. J'ai commencé ce traitement il y a une douzaine de jours et je l'ai interrompu hier.

Cette malade a reçu 350 mg. par jour ; dès le second jour, la température qu'elle présentait est tombée, son état général s'est remarquablement amélioré. La jambe gauche qui présentait une phlébite manifeste n'a plus à l'heure actuelle de dimension différente de la droite. La malade marche avec plus de facilité de jour en jour, elle est totalement apyrétique.

Critique : EXCELLENT résultat immédiat, mais le recul nous manque, évidemment, pour garantir la pérennité de la guérison.

En présence d'une phlegmatia alba dolens non traitée il est donc encore temps d'instituer l'héparinothérapie et d'en attendre de bons effets.

Les doses doivent être analogues à celles qu'on prescrit dans le traitement abortif d'attaque, c'est-à-dire 350 à 400 mg par jour, mais, nous venons de le voir, une dose de 300 mg. par jour en trois piqûres peut suffire. Ici, 10 jours d'héparinothérapie semble être la durée minima de traitement alors que dans la thrombose incipiens en 4 ou 5 jours tout rentre en général dans l'ordre.

Bien que l'on ait le plus souvent affaire à un malade dont l'impotence fonctionnelle est très prononcée, on ne manquera pas d'insister sur la nécessité d'accomplir le plus de mouvements possibles avec le membre atteint et de s'astreindre à progresser chaque jour. Le lever sera autorisé dans les délais habituels, c'est-à-dire après 3 à 5 jours d'héparinothérapie et à un moment où le malade aura déjà récupéré une certaine aisance de mouvements articulaires. Le bandage élastique sera ici encore de rigueur.

Au delà de la période d'état.

C'est-à-dire au stade irréversible de séquelles (1), il n'y a plus grand'chose à espérer de l'Héparine. Néanmoins, il nous est arrivé d'en faire usage à deux reprises et nous avons pu observer une amélioration légère, sans doute, mais nette, du point de vue fonctionnel surtout. Il s'agissait, il est vrai, dans l'un de ces deux cas, d'une thrombose encore assez récente, qui avait terminé son cours ; mais on ne pouvait encore parler de séquelles.

(1) Il se produit bien, comme l'a montré Cl. OLIVIER, tôt ou tard, une reperméabilisation des vaisseaux bouchés mais, on dépit de cette heureuse conjoncture, œdème et troubles trophiques divers suivent leur cours.

OBSERVATION 11. — Personnelle... Mme G., 60 ans environ.

Cancer du Rectum opéré en un temps par le Docteur A. JEAN (Service de M. le Pr. MOIROUD) le 21 janvier 1949.

Le 12 février, alors que la malade est encore alitée, apparition d'une douleur simultanée au **dos du pied gauche** et au **mollet**. La malade étant immobilisée, l'œdème s'installe bientôt, débutant par le pied, bientôt généralisé à tout le M.I. gauche. Les douleurs s'atténuent sous l'effet de l'immobilisation simple. Aucun autre signe.

Je vois cette malade le 19 mars 1949.

Œdème massif, cyanose de déclivité, peau luisante, pas de phénomènes douloureux. La marche est possible, mais très difficile.

Je prescris, à tout hasard, Héparine : 2×100 mg par jour. Ce traitement est poursuivi pendant 5 ou 6 jours. La marche est recommandée, jambes bandées.

J'ai perdu ensuite de vue cette malade.

Lorsqu'elle a quitté l'hôpital, fin mars, son œdème avait notablement régressé et elle marchait normalement.

Critique : BON résultat relatif, puisqu'à ce stade tardif il n'y avait guère à espérer de l'H.

CHAPITRE V

Complications du traitement par l'Héparine

1° HÉMORRAGIES

C'est la complication la plus redoutée car c'est la plus commune et la plus sérieuse. Mais comme le dit N.W. BARKER : « Le danger de saignement au cours de l'administration post-opératoire d'anticoagulants, de dicoumarol surtout, a été exagéré. Ce danger est minime si les médicaments sont maniés avec prudence et si les doses ont été correctement adaptées à chaque cas.

« A la Mayo Clinic des ecchymoses étendues ou des hémorragies résultant de l'emploi des anticoagulants n'ont jamais été observées dans les suites opératoires. Un léger saignement sous l'aspect d'ecchymoses locales, d'épistaxis passagères ou d'hématuries microscopiques est quelques rares fois survenu. Un saignement sérieux a été encore plus rare.

« Qu'un saignement sérieux survint c'était presque toujours au niveau de la zone opératoire autour d'un tube duodénal ou d'une sonde à demeure. En règle on ne l'observa que dans quelques cas où un effet anticoagulant excessif avait été provoqué ; très rarement lorsque celui-ci était dans la norme. »

Il n'est pas douteux que de telles hémorragies surviennent volontiers si l'Héparine est donnée trop peu de temps après l'intervention. KÖNIG en Allemagne observa en 1942 neuf fois sur cent cas un hématome au niveau de la zone opératoire : il avait donné systématiquement (!) 100 mg. d'Héparine sitôt après l'intervention.

Aucune complication hémorragique attribuable à l'Héparinothérapie n'est signalée dans les séries de BAUER, HELLSTEN, CRAFOORD, WETTERDAL qui réunissent 600 cas (1941). Plus tard (1947), BAUER rapporta quatre cas d'hématuries et deux cas d'hémarthroses sans gravité.

Une complication du traitement de la thrombo-embolie par l'Héparine qui soit quelquefois à craindre est l'hémorragie intrapleurale consécutive à un infarctus pulmonaire. FALCONER en décrit deux cas en 1943. Dans le premier cas, une dose absolument insolite d'anticoagulant en était responsable. Une mort brutale sanctionna cette erreur. Un litre de sang fut trouvé dans la cavité pleurale. Dans le second cas une dose excessive de 750 mg. d'Héparine par jour fut prescrite cinq jours durant. La mort fut attribuée à la présence de 1.200 cc. de sang dans la plèvre.

En 1942, KEYES et SCHAFFER, de Détroit, rapportèrent deux cas d'épanchement pleural hémorragique après infarctus pulmonaire.

Nous n'avons, pour notre part, observé cette complication que dans un seul cas. Elle nous apparut bénigne. (Cf. p. 66).

Causes des hémorragies hépariniques

Chez un malade traité par l'Héparine, les complications hémorragiques peuvent théoriquement relever de quatre causes.

1° LES INJECTIONS ONT ÉTÉ PRATIQUÉES QUELQUES HEURES SEULEMENT APRÈS L'INTERVENTION.

D'où la règle de ne pas administrer d'anticoagulant dans les 36 premières heures, délai nécessaire à une hémostase convenable.

Si des symptômes de thrombo-embolie se manifestent de façon très précoce, il faut avoir recours à une thérapeutique d'attente : infiltration lombaire, novocaïne intra-veineuse, novocaïne intra-artérielle, procédés qui peuvent d'ailleurs amener une sédation remarquable des symptômes et dont nous n'avons pas à discuter ici la valeur.

2° L'HÉPARINE A ÉTÉ ADMINISTRÉE A DOSES EXCESSIVES.

500 mg. paraît être la dose maxima par 24 heures. *6 mg. par kilo de poids est la posologie moyenne* à laquelle il faut se ranger pour un traitement d'attaque ; dès les premiers signes de thrombose, c'est une dose de 350 à 450 mg. qu'il faut administrer par 24 h. selon les malades, dose qui sera réduite dès que l'effet sur la température et sur les symptômes fonctionnels se sera manifesté.

3° LES INJECTIONS ONT ÉTÉ FAITES SANS VÉRIFICATION PRÉALABLE DU TEMPS DE COAGULATION DU MALADE.

Comme le dit N.-W. BARKER : « Il faut se rappeler que le but est d'empêcher définitivement le sang de coaguler et non point de le rendre totalement incoagulable ».

Dans l'état actuel de nos connaissances du contrôle biochimique de l'héparinothérapie et de nos possibilités, le *temps de coagulation est présenté comme le seul test d'efficacité et de sécurité.*

— Avec le procédé du goutte à goutte intra-veineux, le débit doit être réglé de telle sorte que le temps de coagulation se maintienne entre 15 et 25 minutes.

Le temps de coagulation doit être déterminé toutes les six heures d'abord ; plus tard toutes les douze heures afin de s'assurer qu'un effet correct est maintenu.

— Avec le procédé des injections discontinues, le temps de coagulation varie dans de plus grandes limites. Le sang prélevé 10 minutes après l'injection d'Héparine met 20', 40', 1 h. 30, 2 heures, parfois plus, à coaguler.

Ces variations sont sans importance : ce qui compte, en principe, c'est de s'assurer au seuil de l'injection suivante (4 heures après) que le sang coagule en moins de 20'.

Il paraît donc indispensable de rechercher le temps de coagulation avant toute injection d'Héparine.

**

Tel n'est plus l'avis des auteurs suédois depuis qu'ils ont derrière eux une très large expérience de l'héparinothérapie :

— JORPES : « Un contrôle du temps de coagulation n'est pas nécessaire pour suivre un traitement par l'Héparine seule, car ce médicament agit de façon subite et éphémère, presque sténchiométrique, directement sur les composants du sang et les risques d'hémorragie sont minimes dans le traitement d'une thrombose simple » ;

— BAUER : « Nos recherches ont montré que même si le temps de coagulation varie beaucoup, cela n'a aucune importance pratique et des examens de sang ne sont en réalité pas indispensables et nous ne les utilisons plus depuis de nombreuses années dans notre thérapeutique routinière ».

Certains auteurs se sont émus de cette façon de voir, qui estime avec quelque raison que, en dépit de l'élimination rapide de l'Héparine (en moins de deux heures) il arrive souvent que quatre heures, et même plus, après la dernière injection, le temps de coagulation ne soit pas revenu dans ses limites normales et que, par conséquent, une telle constatation devrait donc nécessairement faire différer l'injection d'anticoagulant.

Chez ceux de nos malades dont le temps de coagulation a été systématiquement recherché, il est assez souvent arrivé qu'il ait, 4 heures après, excédé encore 20 minutes.

Dans de telles circonstances on a sursis à l'injection.

Reste à savoir :

- 1° Si l'on peut faire foi à une recherche du temps de coagulation qui est, en pratique, toujours effectué de façon grossière, dans un tube quelconque ;
- 2° S'il est réellement dangereux d'injecter de l'Héparine à un malade dont le temps de coagulation est supérieur à 20 minutes.

Je n'ai point trouvé dans les textes de réponse précise et probante à ces questions.

Le fait, comme le rapportent Léger et Oudot, en matière d'objection à la tranquille insouciance des auteurs suédois, que chez deux malades du Professeur Leriche *sur lesquels une désobstruction artérielle avait été pratiquée*, on ait observé des « hémorragies hépariniques » dont l'une ait été assez importante pour tuer l'un des deux malades — c'est, du moins, la conclusion à laquelle M. Leriche a abouti, sans preuve formelle — ne me paraît pas

avoir la valeur d'une réponse satisfaisante à la deuxième question puisque chez ces malades le temps de coagulation avait paru se maintenir dans des limites normales.

Que la recherche du temps de coagulation soit une sage précaution, soit. Mais je ne laisse pas de penser qu'elle ne satisfait guère que l'esprit et ne constitue point un test « spécifique » ni un reflet fidèle de l'héparinothérapie.

— *Le temps de coagulation est-il normal*, cela ne veut pas dire que le malade ne saignera pas... surtout après une intervention vasculaire où les vaisseaux ont été ouverts longitudinalement ! Du point de vue expérimental il serait, à mon sens, du plus haut intérêt de savoir si l'Héparine, dont on fait volontiers, dans les cas d'interventions vasculaires, un usage local extemporané, n'entrave pas dans une certaine mesure la tendance des lèvres de l'incision à cicatriser.

— *Le temps de coagulation est-il augmenté* (mais quels maxima peut-on assigner à cette augmentation ?) cela ne veut pas dire que l'injection d'Héparine va fatalement provoquer une hémorragie. Si l'hémostase est indiscutablement parfaite (et elle l'est sans aucun doute chez un sujet opéré de hernie, par exemple, plusieurs jours après l'intervention) pour que l'Héparine se rende coupable d'une hémorragie il faudrait supposer qu'elle pût provoquer soit une hyperperméabilité vasculaire et une extravasation sanguine, soit une rupture vasculaire... Cela est-il à redouter chez d'autres sujets que ceux atteints de lésions hépatiques ou rénales, chez lesquels l'Héparine peut éventuellement s'accumuler ?

Voilà plusieurs points qui demandent encore à être élucidés.

Est-il juste, avec la connaissance approximative que nous avons des effets profonds de l'héparinothérapie, de donner à de simples hypothèses force de loi ?

Je me garderai de prendre position.

Mais, je puis dire que, chez les très nombreux malades dont j'ai « négligé » de surveiller le temps de coagulation je n'ai jamais observé de complication hémorragique digne de ce nom, alors qu'il m'est sans doute plusieurs fois arrivé de méconnaître l'allongement du temps de coagulation au delà de la traditionnelle limite de sécurité.

Aussi bien, j'estime en conclusion :

— Que, si l'on est fondé à avoir confiance dans l'hémostase et si le malade ne présente pas de dyscrasie sanguine, on peut, à condition de maintenir un intervalle (arbitraire, certes) de quatre heures entre les injections d'Héparine et de ne point excéder les doses utiles que l'expérience et l'expérimentation ont fixées, se dispenser de rechercher le temps de coagulation. Et s'en dispenser, non point seulement pour épargner au malade (ou au médecin !...) une piqûre de ponction veineuse, mais parce que le temps de coagulation, tout en étant apparemment le seul test de quelque utilité, ne

donne qu'une indication spécieuse sur l'évolution de la thrombose et les effets de l'héparinothérapie.

Et encore... « Pour convaincre les timor s, citons cette observation d'ulcère gastrique saignant dont la réaction de Weber, fortement positive dans les selles, vira à la négativité au cours d'un traitement par l'Héparine ». (G. BAUER cité par DE VERNEJOL, M TRAS et BELLEY).

Traitement des hémorragies "H pariniques"

S'agit-il d'un saignement superficiel et localisé ?

Pansement compressif, éponge de gélatine imbibée de thrombine. Il n'est pas nécessaire d'interrompre l'héparinisation.

Il s'agit d'une hémorragie superficielle importante sans signes généraux graves :

Commencer par supprimer l'administration d'anticoagulant. Si les moyens précédents échouent, injecter immédiatement par voie intra-veineuse, 5 à 10 cc. de solution stérile à 1 % de sulfate de protamine qui ramène instantanément le temps de coagulation à un chiffre normal.

Si le malade présente un syndrome alarmant d'hémorragie interne :

Outre les injections de sulfate de protamine, il faut faire, sans tarder, une transfusion de sang frais.

EN RÉSUMÉ :

Les complications hémorragiques sérieuses attribuables à l'Héparine relèvent en réalité le plus souvent de l'ignorance, de la témérité ou de la négligence de celui qui use d'un produit dont le manie-ment n'est pas dange-reux mais exige à tout le moins une surveillance vigilante, et qui omet de se conformer aux strictes règles de son emploi.

Dans les cas où ces complications surviennent, en dépit de toute précaution, il y a moyen de les traiter. Malheureusement le sulfate de protamine, antidote spécifique de l'Héparine, est, à l'heure actuelle, encore impossible à se procurer en France. La transfusion sanguine reste donc, dans les cas graves, le mode de traitement h ro ique.

2  TOXICITÉ

Correctement purifiée — et telle paraît être la substance qui nous est livrée par le commerce — l'Héparine n'est *absolument pas toxique*.

JORPES rapporte qu'à l'autopsie d'un patient mort de thrombose coronaire, après avoir reçu au total 11 grammes d'Héparine en sept jours, l'examen histologique des organes parenchymateux ne révéla aucune altération.

JORPES mentionne la possibilité d'*accidents anaphylactiques*.

Ils sont excessivement rares, quatre cas seulement dans les centaines d'observations recueillies par les auteurs suédois.

Il est à noter que la *sensibilisation des sujets est beaucoup moins prononcée à l'égard de l'Héparine qu'à l'égard des extraits de foie anti-anémiques*.

De toute façon, si on a sujet de craindre une telle sensibilisation, commencer le traitement avec une *petite dose*, 25 mg. par exemple, dans le but de démasquer une éventuelle réaction.

Cette pratique est, en particulier, recommandable lorsque le traitement par l'Héparine est repris chez un malade après avoir été interrompu depuis plusieurs jours.

La *réaction anaphylactique* avec ses symptômes caractéristiques, immédiatement consécutifs à l'injection, ne saurait être confondue avec les *manifestations toxiques* : frissons, clocher thermique, céphalées, lombalgie, causées par des préparations impures et qui n'apparaissent qu'une ou deux heures après la piqûre.

Chez une malade du Dr Robert Oddo des malaises étaient signalées dans le quart d'heure qui suivait l'injection d'Héparine.

Il nous suffit d'ajouter 2 cc. de novocaïne à 1 pour 200 à l'Héparine dans la même seringue et, ce qui compte encore plus, à mon sens, de mettre en confiance cette jeune femme, dont l'instabilité neuro-végétative était extrême, pour que ces malaises ne se reproduisissent point.

Dans ces conditions, il est bien difficile de mettre une étiquette précise sur ces incidents : s'agissait-il réellement de manifestations toxiques ? S'agissait-il de micro-embolies bénignes ? S'agissait-il de simples phénomènes de réflectivité phlébo-cardiaque ? On ne saurait conclure.

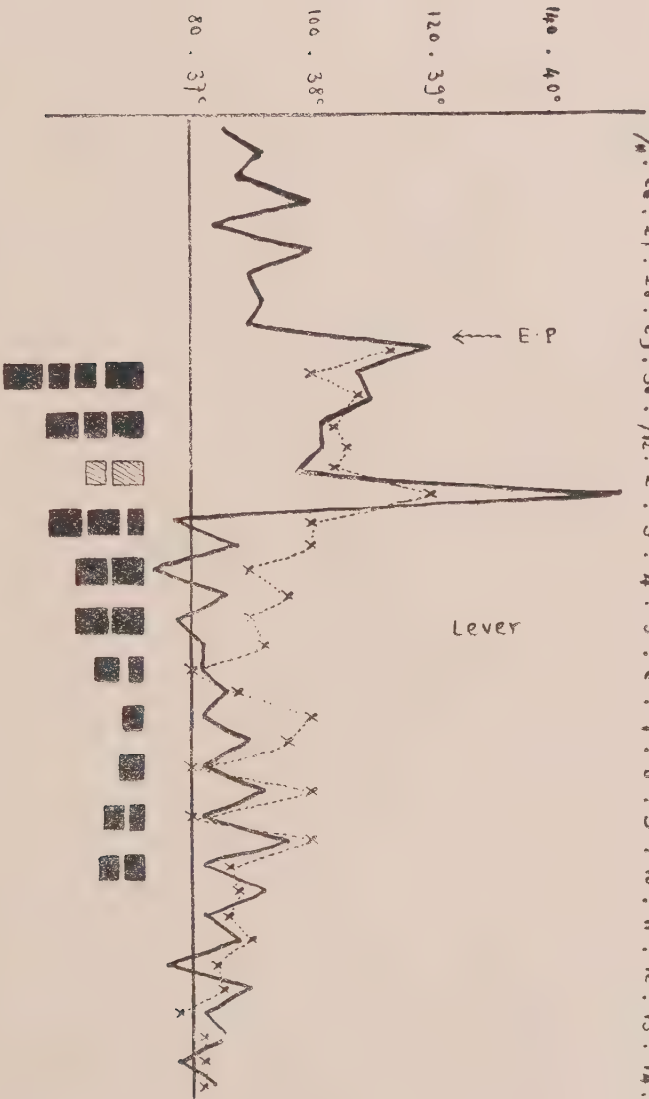
Tout récemment, nous avons observé d'indiscutables symptômes toxiques chez une malade du Dr Louis Artaud après une injection d'Héparine en solution dans du phénol — médicament spécialisé dont nous n'avions jamais fait usage auparavant — frisson généralisé, claquement des dents, refroidissement des extrémités, angoisse avec sensation de mort imminente se reproduisirent à l'occasion de l'injection suivante du même produit, une demi-heure à une heure après la piqûre. Un clocher thermique à 41° fut alors observé mais la crise fut de plus courte durée (vingt minutes). Nous sursîmes à la troisième injection.

La reprise, le lendemain, de la solution d'Héparine Vitrum n'amena aucun incident et, depuis, la maladie suit très favorablement son cours. Il ne semble donc pas que, malgré leur aspect impressionnant, les manifestations toxiques aient eu sur l'évolution du mal une influence fâcheuse. (Voir ci-contre).

Il faut toutefois être averti de leur survenue possible. Elles ne nécessitent aucun traitement particulier.

Observation précédente n° 54 (Cf. p. 92 et p. 100)

²⁵/₁₀₀ . 26 . 27 . 28 . 29 . 30 . ¹/₁₂ . 2 . 3 . 4 . 5 . 6 . 7 . 8 . 9 . 10 . 11 . 12 . 13 . 14 .



mm. FRE... 53 ang.

■ = 100 mg

QUATRIEME PARTIE

RÉSULTATS

CONCLUSIONS

RÉSULTATS

A) L'Héparine à titre prophylactique :

Nul ne conteste que l'Héparine soit un moyen de prévention remarquable de la Thrombose. Quelques résultats décevants et attribuables à une administration tout à fait incorrecte ne sauraient être mis en balance avec les statistiques éloquentes des auteurs suédois et canadiens.

Il semblerait donc que l'Héparine, qui confère une telle sécurité dans les suites opératoires, doive être utilisée à titre prophylactique sur une large échelle.

En fait pour de multiples raisons, il faut renoncer à en faire systématiquement usage :

- 1) C'est un produit très onéreux ;
- 2) Or, la Phlébite ne complique — en mettant les choses au pire — que 10 interventions sur 100 dans les plus néfastes saisons, si bien que les injections préventives d'Héparine sont superflues chez 90 malades, au moins, sur 100 ;
- 3) Quelle sujétion pour un personnel hospitalier que ces 4 piqûres IV quotidiennes à tout opéré, à toute accouchée. A plus forte raison dans une clinique privée !...
- 4) L'héparinothérapie prophylactique n'est pas exempte d'inconvénients ni de dangers :

— *Il faut pouvoir compter sur le lever du patient dès la fin de la série d'injections car « La thrombose n'est pas rare chez les patients qui sont contraints de rester quelque temps au lit après la fin de l'héparinisation » (WETTERDAL).*

— *Le risque d'hémorragies n'est pas négligeable :*

Chez deux malades de CRAFOORD, l'Héparine fut sans aucun doute responsable de l'issue fatale : l'un eut un hématome de sa plaie opératoire à partir duquel se développa un érysipèle.

Chez l'autre, une femme de 70 ans, il se forma à la suite d'une iléocoecostomie pour cancer du colon une collection sanguine rétro-péritonéale de 800 cc.

Parmi ses 231 observations, WETTERDAL compte quatre cas de saignement modéré de la plaie ; un cas d'hématome du cul de sac péritonéal antérieur.

Chez une malade de 38 ans, à l'autopsie, présence de 1.400 cc. d'exsudat hématique dans la cavité abdominale après hystérectomie. Mort par urémie. — Aucun saignement externe au niveau de la région opératoire n'avait été remarqué.

Aucune de ces complications ne pouvait être imputée à une erreur grossière de prescription.

C'est dire que l'Héparine prophylactique n'est pas sans aléas.

D'aucuns seront tentés de dire :

- L'Héparine prophylactique présente, en somme des inconvénients certains et tangibles :
- Par ailleurs, comment prouver que chez tel malade qui n'a pas eu de thrombose après héparinothérapie préventive, la thrombose que l'on appréhendait se fût déclarée si l'on n'avait pas administré d'anticoagulant ?
- Ne peut-on penser que la mobilisation précoce peut dans certains cas suffire à prévenir toute complication ?

Comment répondre à de si légitimes objections ?

L'administration prophylactique d'Héparine est avant tout affaire de bon sens.

Il faut la réserver aux sujets tout particulièrement prédisposés aux complications thrombo-emboliques.

Certes, BAUER a montré qu'on pouvait attendre « sans trop d'inquiétude » les premiers signes de thrombose incipiens pour injecter l'anticoagulant puisqu'il peut amener la restitution *ad integrum* d'une veine fraîchement lésée par la thrombose...

Sans doute. Mais gardons-nous d'oublier que chez ces patients qui ont « tout ce qu'il faut pour faire une phlébite », il arrive souvent qu'en dépit de la surveillance la plus attentive, la thrombose échappe à l'investigation et ne se révèle que rétrospectivement et parfois très tard par diverses séquelles.

Il faut donc admettre que l'Héparine préventive conserve des indications. La conduite à tenir est la suivante :

Chez les patients prédisposés, commencer par instituer le lever immédiat mais sans se dispenser de faire une phlébographie de contrôle précoce ; la refaire, au besoin quelques jours après et comparer les clichés. Surveillance dans les suites immédiates (5 premiers jours) des : temps de coagulation, taux de prothrombinémie, réaction de Lenggenhager ; et entreprendre l'héparinothérapie, si la moindre anomalie est décelée, pendant au moins 5 jours.

Muni de tous les renseignements nécessaires, le chirurgien n'aura peut-être qu'une ou deux fois sur 100 l'occasion d'instituer un traitement anticoagulant prophylactique (1). *Pour ce seul cas, l'Héparine garde un intérêt certain qu'il est bon de ne point méconnaître ou de ne point trop vite oublier.*

L'observation suivante, que nous devons à l'obligeance de notre Maître M. le Pr de Vernejoul, illustre un cas d'indication précise d'héparinothérapie prophylactique :

(1) Il va sans dire que l'usage du Dicoumarol serait à discuter et à mettre sur le même plan que celui de l'Héparine. Rappelons simplement que le fait que ce médicament, au demeurant efficace, soit d'un prix beaucoup plus abordable que celui de l'Héparine n'est pas une raison suffisante pour se permettre de l'administrer à l'aveugle et sans aucun contrôle biologique préalable ni consécutif. Ses indications et ses exigences sont aussi impératives que celles de l'Héparine. Quant à ses dangers, ils sont, en tout état de cause, certainement supérieurs.

Mlle P..., 52 ans.

A eu 3 phlébites graves qui ont laissé des séquelles importantes : oedème, troubles trophiques des M. I.

Présente actuellement un énorme fibrome hémorragique suspect de dégénérescence. Avant l'intervention, taux de prothrombinémie : 90 %. Opération le 17 janvier 1949 : hystérectomie totale. Dans les jours qui suivent, la prothrombine monte à 109 %. Le traitement à l'Héparine est institué 8 jours après l'intervention sans qu'aucun signe de phlébite ait apparu : 2 cc (100 mg.) pendant 6 jours. Le taux de prothrombine descend à 64 %. Cette malade guérit sans incident et vit par la suite ses vieilles séquelles phlébitiques s'améliorer de façon importante.

Z) Le traitement curatif par l'héparine.

Nous exposerons dans ce chapitre les résultats qui ont été obtenus par les auteurs dont l'expérience dans ce domaine est la plus vaste, nous proposant de les confronter avec ceux que nous avons recueillis à Marseille.

A. — RÉSULTATS SUÉDOIS

A) Gunnar BAUER : (Mariestad 1940-1947) :

	1929-1938 Traités par immo- bilisation	1-10-1940 à déc. 1947 Héparinothérapie
Nb. de patients	25.628	16.495
Nb. de cas de Thr.	264	288
E. P. fatales	47	3
Mortalité parmi les cas de thrombose	18 %	1 %
Séjour moyen au lit	40 jours	4-6 jours
Séquelles	graves	Aucune ou très légères

a) Comme on peut le voir, la Mortalité est tombée à près de 1/20^e de ce qu'elle était. En fait, après plus de 7.500 opérations au cours de ces 7 années, il n'y eut aucun décès par thrombose. Dans un cas, une thrombose superficielle atteignit tout d'un coup les veines profondes et provoqua une E.P. fatale avant que tout traitement fût envisagé. Les deux autres cas mortels concernent deux patients qui ne reçurent pas un traitement correct par l'Héparine et ce, pour diverses raisons.

La fréquence de l'E.P. fatale de 4 - 5 par an fut donc réduite à 1 tous les deux ans.

b) la durée du séjour au lit fut également 10 fois plus courte qu'autrefois.

c) Quant aux Séquelles, BAUER n'en a pratiquement pas constatées. Cela tient à ce que, grâce à l'héparinothérapie très précoce, le thrombus, dans 80 % des cas, ne dépassa pas les veines de la jambe. « La thrombose est arrêtée au niveau qu'elle avait atteint lors de la première injection d'Héparine. Cela signifie que si la thrombose est diagnostiquée alors qu'elle est encore localisée à la jambe, elle y restera cantonnée. La veine poplitée sera pro-

tégée et ne sera pas détruite et le malade sera préservé des troubles tardifs post-thrombotiques ». (G. BAUER).

COMPLICATIONS POST-THROMBOTIQUES

Résultats après trois à cinq ans :

Etendue de la Thrombose	Nombre de cas	Complications	
		Rien ou très peu	Nettes
Jambe seulement	76	76	0
Jambe et cuisse	27	14	13

« Dans 76 cas où la Thrombose était réduite au début à la jambe, nous n'avons constaté que pas ou très peu de troubles secondaires ; 27 cas cependant dans lesquels le traitement par l'Héparine fut commencé alors que la Thrombose avait atteint déjà la veine fémorale montrent un tout autre résultat. Près de la moitié ont déjà, après ce temps court, des troubles évidents des jambes sous la forme d'enflure et dans quelques cas d'induration et même d'ulcères indiquant que ces malades vont avoir des troubles du type habituel. »

B) H. ZILLIACUS (Thèse Helsingfors 1946).

(Résultats de 5 ans de traitement de la Thrombose et de l'E.P. dans une série d'hôpitaux suédois, 1940-1945.)

« Etude basée sur 1.158 cas de thrombus veineux profonds correspondant aux différentes formes de traitements appliqués dans les Hôpitaux de Suède : méthode conservatrice, thérapeutique par l'Héparine, thérapeutique par l'Héparine et le Dicoumarol combinés, par le Dicoumarol seul. »

Dose quotidienne d'Héparine : 350 - 450 mg. ;

Dose totale moyenne par cas : 1,7 gr. et dans

d'autres hôpitaux : 2 à 2,5 gr.

MORTALITÉ PAR THROMBOSE DES VEINES PROFONDES

	Nombre total des cas	Morts par E.P.	Mortalité
Non traités	214	20	9,4 %
Traités (Héparine) ...	413	2	0,4 %

En outre, ZILLIACUS rassemble 87 cas d'E.P. massives sans signes prémonitoires de thrombose. Tous guérirent tandis que, sur 63 semblables qui n'avaient pas été traités, 19 moururent (près de 30 %).

Temps d'alitement

	Nombre de cas	Temps d'alitement
Non traités	214	35,1 jours
Traités	445	7,5 à 11,3 jours

Complications post-thrombotiques

Traitées	Etendue thrombose	Nombre de cas	Rien ou très peu	Nettes
Traitées				
	Jambe	130	130	
	Jambe + cuisse	154	140	14
Non traitées		183		183

c) Clarence CRAFOORD

(Congrès inter. de chirurgie, Londres 1947.)

« Les complications thrombo-emboliques post-opératoires se présentent dans environ 1 % des cas, avec une mortalité de 20 %. La déambulation précoce, après 1 ou 2 jours de lit, a réduit à 0,6 % l'apparition de cette complication. La mortalité en est cependant restée stationnaire à 20 %.

« ... Aujourd'hui la mortalité est tombée au-dessous de 0,5 % et ce chiffre résulte d'une étude statistique de 1.289 cas judicieusement contrôlés et dont 769 proviennent des pays scandinaves tandis que les 520 autres ont fait l'objet d'un rapport de MURRAY, en 1946. »

Séries de cas de Thromboses traitées avec ou sans anticoagulants (principalement l'Héparine) au cours des années 1940-1944

			Sans anticoagt.		Avec acgt	
			cas	morts	cas	morts
Clinique médicale	A	Stockholm	16	9	22	0
» chirurgic.	A		71	17	26	0
» »	B		41	5	26	0
» »	C	(Crafoord)	33	11	31	1
			161	42	105	1

B. — AU CANADA

Gordon MURRAY :

« 371 cas de thrombose veineuse ; le traitement par les anticoagulants était entrepris :

1) avec pour dessein de prévenir l'E.P. ;

2) et comme traitement de la thrombose extensive, dans l'espoir de faire céder les symptômes et d'atténuer les fâcheux effets, si évidents, consécutifs à la thrombose veineuse... »

MURRAY aboutit à des résultats satisfaisants puisqu'aucun patient n'eut d'E.P. fatale. Au surplus, les conséquences lointaines de la thrombose furent moins sévères que dans le groupe témoin.

149 cas d'E.P. traités par les anticoagulants : les patients n'étaient pas sélectionnés ; c'était manifestement ceux qui avaient survécu à une première E.P. Beaucoup d'entre eux étaient *in extremis* lorsque le traitement fut entrepris... Aucun ne mourut ; 4 d'entre eux eurent de nouvelles embolies sans gravité et qui furent bien tolérées.

C. — AUX ETATS-UNIS

Les statistiques américaines portant sur le traitement des phlébites par l'Héparine seule sont rares.

H.-J. GREENE et L. LOEWE ont communiqué, en octobre 1946, les résultats suivants qu'ils ont obtenus avec l'Héparine-retard (Heparin-Pitkin).

Heparin-Pitkin dans le traitement de 53 patientes atteintes de maladie thrombo-embolique (chirurgie puerpérale et gynécologique)

	Nombre de patients	Nombre d'E.P.	Morts par E.P.
Thrombo-phlébite prepartum	1	0	0
» postpartum	29	7	0
» post-opératoire :			
» Césarienne	4	1	1
» Hystérectomie	15	9	0
» « Vaginal plastic »..	4	1	0
Total	53	18	1 (1.8 %)

La durée du traitement pour une thrombo-phlébite ou phlébo-thrombose non compliquées fut de 10 jours à 2 semaines. Pour les patientes avec E.P., une ou deux semaines supplémentaires étaient nécessaires selon l'extension de l'infarctus pulmonaire. L'Héparine était maintenue quand le patient était, pour la première fois, autorisé à se lever.

Les résultats furent satisfaisants : amélioration des douleurs et des malaises, régression rapide de l'œdème, réduction de la morbidité, accélération de la convalescence, absence virtuelle d'œdème résiduel surtout lorsque le patient avait été traité sans délai.

D. — EN FRANCE

L'opinion demeure assez partagée. Aucun travail d'ensemble, à notre connaissance, n'a été encore consacré au traitement des Thromboses par l'Héparine.

En mars 1949, J. QUENU, L. LEGER et C. FRILEUX communiquaient à l'Académie de Chirurgie, les résultats obtenus dans 40 cas de Phlébo-thromboses jambières dont 14 à début embolique. Les malades sont levés dès la première injection ; posologie habituelle.

Sur 40 cas, 35 guérisons rapides sans incidents, ni séquelles. Deux malades ont eu une phlébite vraie, deux des embolies à répétition ; le dernier malade a fait une embolie massive.

••

RESULTATS OBTENUS A MARSEILLE

Au cours de l'année 1949, nous avons traité par l'héparine 22 malades atteints de maladie thrombo-embolique ; 33 autres observations nous été obligeamment communiquées, ce qui fait au total 55 cas.

Voici les résultats que nous avons constatés :

ACTION DE L'HEPARINE SUR LES SYMPTOMES DE LA MALADIE

Nous ne tenons compte dans ce paragraphe que des cas que nous avons personnellement suivis.

1° SUR LES SIGNES GÉNÉRAUX :

a) sur la température :

Lorsque le diagnostic a été précocement posé l'effet de la médication sur la courbe thermique est manifeste.

En 3 à 5 jours, la température revient à la normale et s'y maintient.

Parfois la défervescence est encore plus rapide et s'opère en 24, 48 heures. (Cf. obs. n° 41, p. 42.)

Selon BAUER, une fièvre qui ne cède pas à l'héparine doit faire renoncer au diagnostic de thrombose. En réalité, lorsqu'un processus infectieux important (causal ou non) coexiste avec la thrombose — et dans ce cas seulement — il est compréhensible que l'héparine ne fasse pas céder la fièvre ; et le diagnostic ne doit pas pour autant être écarté.

OBSERVATION 12. — Personnelle... Mme C..., 33 ans.

Grosse Eventration sous-ombilicale (Séquelle d'intervention pour kyste de l'ovaire) opérée le 15 mars 1949 par le Pr. Agr. LAMY.

Obèse gynoïde qui avait cependant suivi une cure amaigrissante préop. Une de ses sœurs a eu naguère une phlébite typhique.

Le 21 mars, un hématome de la plaie opératoire est évacué. La température qui était pratiquement normale jusque-là, atteint 38°5 le soir. Dans la nuit, l'infirmière nota que le pouls était rapide et irrégulier.

Le lendemain, malaise général, courbatures, anxiété, insomnie. Température 37°4 et 38°6. Le lendemain 37°9 et 39°2. La malade est oppressée et tousse un peu.

Le 24 mars, ces signes s'accroissent : 38°4 et 39°4. Pénicilline 400.000 U. O.

Le 25 à 16 heures, crachat hémoptoïque rouge franc. Point de côté base gauche. Petites hémoptysies répétées.

Le 26, la température se maintient autour de 38°6. M. LAMY me demande de voir cette malade. Sa tension art. est de 9.5/5. Aucun signe jambier ni pelvien. J'hésite à prescrire l'H. dans la crainte d'un

épanchement pleural hémorragique, devant ce gros infractus et ces hémoptysies de sang rouge liquide.

Le 27, je fais interrompre la Pénicilline et je commence l'Héparine : 75+75+75+125 mg.

Le 29 : 100+75+75+100 mg Reprise Pénicilline : 400.000 U.O. (car la plaie opératoire suppure).

Le 30, la température de 39°2 est tombée à 37°9, le soir à 38°4.

Elle descend en lysis les jours suivants. Le 1^{er} avril, 37°4 et 37°9.

Le 30, 350 mg d'H. Nette amélioration de l'état général. Le 31, 275 mg en 3 piqûres.

Le jour suivant, pour la première fois, la malade se plaint du mollet gauche. Signe d'HOMANS positif. Mêmes doses d'H. que la veille.

Le 2 avril, fortes douleurs dans le M.I. gauche, apparition d'un léger œdème malléolaire. Hép. 275 mg.

Le 3, œdème généralisé à tout le membre. Celui-ci est marbré, violacé par places, très douloureux, totalement impotent. Hép. 125 mg puis arrêt du traitement. Immobilisation en gouttière.

La température se maintient pendant un mois entre 37° et 38°.

Critique : ECHEC TOTAL que l'on doit attribuer aux faits suivants :

— L'Héparinothérapie aurait dû être commencée 5 jours plus tôt. Diagnostic tardivement posé.

— Suppuration et désunion de la plaie opératoire. Donc élément infectieux surajouté important, obstacle au lever de la malade.

A noter cependant que M. le Pr. Agr. LAMY a revu cette malade il y a un mois : son état général était excellent et il ne persistait au niveau du membre qu'un œdème modéré.

Peut-être l'H. n'est-elle pas étrangère à la surprenante discrétion de ces séquelles ? Elle a évité, en tout cas, en cours de traitement la récurrence de l'embolie pulmonaire.

OBSERVATION 49. — (Pr. Agr. LAMY) Mme W..., 46 ans.

Hospitalisée le 19 octobre 1949 dans le service de M. le Pr. PIERI pour syndrome abdominal douloureux avec défense de la paroi mais douleurs diffuses et pas de contracture. Etat fébrile persistant pendant 2 semaines. Le 6-11-49, transfert dans le service de M. le Pr. MOIROUD, en vue d'une intervention sur la masse abdominale gauche difficile à identifier qu'elle présente. Le jour même, début de thrombo-phlébite de la jambe droite. Impotence fonctionnelle d'apparition rapide. Héparinothérapie immédiate que j'institue personnellement, 4 injections IV par jour. 400 mg. au total.

Le 8-11, phlébographie (Dr BOURDONCLE). A gauche intégrité parfaite du système veineux profond. A droite, thrombose totale des veines profondes sur toute la hauteur du membre. A noter qu'une heure après la phlébographie, cette malade a eu un malaise bref : frisson, tachycardie que nous avons rapporté à un accident anaphylactique.

Dans les jours suivants, l'Héparine est continuée : 4 puis 3 injections par jour. Les signes périphériques s'améliorent de jour en jour avec la mobilisation active dans le lit. La malade n'est autorisée à se lever que quelques minutes par jour en raison de la présence de cette grosse masse inflammatoire. A signaler ce fait très intéressant que l'Héparine n'a aucun effet sur la fièvre. Celle-ci dessine de grandes oscillations entre 37°5 et 39° mais, en revanche, le pouls se rapproche chaque jour de la normale et s'y stabilise à partir du 15/11. Le 14 novembre, il ne reste absolument aucun symptôme au niveau de la jambe droite. Le membre, naguère énorme et très douloureux ne se distingue absolument plus de son congénère qui, lui, a toujours été indemne.

L'Héparine est suspendue le 17 novembre, après que la malade eut reçu une dose totale de 3.440 mg. pendant 12 jours. Intervention le

22 novembre : énorme kyste de l'ovaire gauche suppuré. La température, le soir de l'intervention est pour la première fois, depuis un mois, à 37°5.

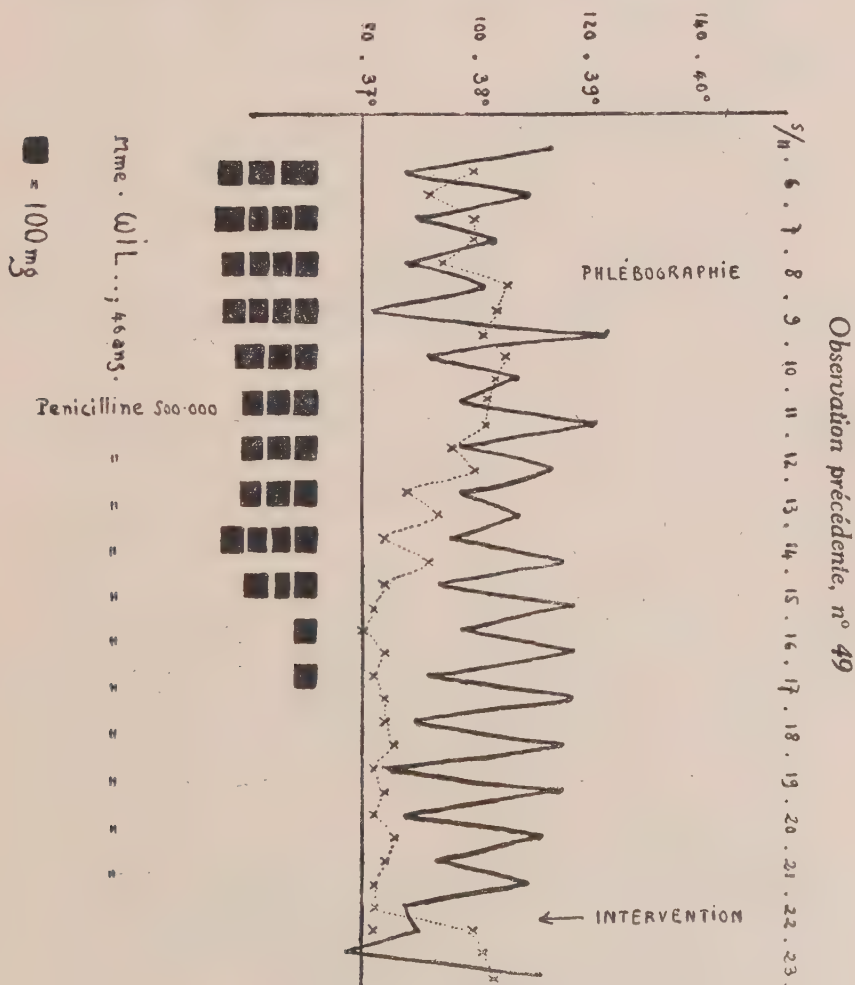
Le lendemain, reprise des signes de thrombose, mais au niveau du membre inférieur gauche cette fois. Héparine immédiate.

Cette malade, obèse, et présentant depuis l'intervention une plaie de très vilain aspect n'est pas levée et elle continue à recevoir de l'Héparine chaque jour.

Ses membres inférieurs sont en excellent état et elle n'accuse que quelques douleurs intermittentes et imprécises. La mobilisation est aisée, il n'y a pas d'œdème.

Critique : EXCELLENT résultat fonctionnel malgré un état anatomique très defectueux.

Exemple de résultat que l'on peut obtenir avec l'Héparine sur une phlébite constituée dont l'origine infectieuse ne peut être mise en doute.



b) *sur le pouls :*

L'effet de l'héparine est en général analogue à celui qu'elle exerce sur la température. Néanmoins, un pouls encore assez accéléré (autour de 90) persiste assez souvent alors que l'apyrexie est déjà obtenue.

Ce fait, nous l'avons observé lorsque le traitement n'avait pas été rigoureusement précoce de sorte que l'intégrité de la paroi veineuse n'ayant pas été préservée à temps, l'irritation consécutive du sympathique péri-vasculaire a pu persister et entretenir une tachycardie réflexe.

En revanche, dans l'observation 49 que nous venons de mentionner où l'existence d'un gros foyer infectieux s'opposa à la défervescence thermique, il fut remarquable de noter, sous l'effet de l'héparine, avec quelle régularité le pouls se rapprocha de la normale et s'y maintint, tandis que la température continuait de décrire de grandes oscillations.

2° SUR LES SIGNES FONCTIONNELS :

a) l'héparine eut un effet si net et si constant sur la *douleur*, tant au niveau des membres qu'au niveau du thorax, que nous avons toujours pu nous dispenser d'user de la morphine.

Cet effet ne s'est, dans la règle, manifesté jamais plus tard que 36 heures après la première injection.

Notons, cependant, que, assez fréquemment, les douleurs n'ont point tout à fait disparu et ont pu demeurer à titre de séquelle isolée. Ce fait paraît devoir se superposer à ces tachycardies durables dont nous parlions tantôt.

En ce qui concerne les douleurs thoraciques résiduelles, la cicatrice pulmonaire de l'infarctus et la réaction pleurale pratiquement constante suffisent à en rendre compte.

b) La *dyspnée* et l'*anxiété* s'amendent également très vite sous l'effet de l'héparine. L'*insomnie*, par contre, est, au début, assez rebelle.

c) L'*impotence fonctionnelle*, enfin, est remarquablement combattue par la thérapeutique anticoagulante et je suis bien persuadé que la récupération fonctionnelle si rapide que l'on observe n'est pas à inscrire seulement à l'actif de la mobilisation recommandée au malade et qui intervient, évidemment, pour une bonne part.

Trois à cinq jours après le premier lever, soit quatre à dix jours après le début du traitement, nous avons vu nos malades marcher *normalement*, s'agit-il même de sujets traités à un stade avancé.

3° SUR LES SIGNES OBJECTIFS :

a) L'*œdème* mince du début rétrocede sous l'effet de l'héparine presque immédiatement, en 24, 48 heures. Lorsqu'il est d'épaisseur notable et généralisé à tout le membre, l'héparinothérapie ne saurait le faire disparaître tout à fait, vu l'importance de l'oblitération veineuse qu'atteste cette infiltration des téguments.

Encore avons-nous eu fréquemment l'heureuse surprise de voir un œdème massif s'effacer en grande partie et ne persister qu'en orthostatisme dans la partie distale du membre. Résultat qui ouvre de larges horizons sur l'éventualité d'une action trophique de l'héparine.

b) Quant à la *lumière vasculaire* elle-même et au *caillot*, il a été démontré expérimentalement : 1) que les caillots non organisés et contenant de minimes quantités de fibrine disparaissent totalement sous l'effet de l'héparine ; 2) que l'héparine maintient la perméabilité des veines collatérales et tributaires — vaisseaux qui, autrement, eussent été envahis par le processus de thrombose occlusive — et que ces veines, secondairement, deviennent souvent, alors, aussi grosses que la veine initialement atteinte.

C'est ici que la Phlébographie est d'un intérêt considérable qui, seule, peut prouver la désoblitération d'une veine obstruée (mais non totalement bouchée) par un caillot.

Nous n'avons malheureusement eu qu'exceptionnellement l'occasion de pratiquer de telles phlébographies de contrôle. Dans un cas, nous avons nettement vu sur le cliché la reperméabilisation parfaite d'une veine profonde qui, sur la phlébographie préthérapeutique, apparaissait très mal imprégnée sur une partie de son trajet. (Cf. obs. 51, p. 91.)

RESULTATS

Voici la statistique que nous avons pu dresser à l'issue de nos expériences thérapeutiques :

Thrombose des membres inférieurs : 53 cas.

Thrombose du membre supérieur : 1 cas.

Traitement prophylactique : 1 cas.

— *Cas traités personnellement*: 22.

11 Excellents résultats,

9 Très bons,

1 Médiocre,

1 Mauvais.

— *Résultats globaux* (55 cas).

23 Excellents résultats:	43,6 %	} 67,09 %	} 80 %
14 Très bons			
7 Bons			

4 Médiocres	}	12,6 %	}	20 %
5 Mauvais				
2 Décès (1) : 3,6%				

Il ne s'agit évidemment que de résultats fonctionnels laissés en majeure partie à l'appréciation personnelle du malade. Nous ne nous dissimulons pas qu'un contrôle phlébographique et biochimique du traitement eût été souhaitable afin d'apprécier la concordance entre les résultats cliniques et anatomiques.

D'autre part, nous regrettons de ne pouvoir établir de statistique sur la posologie moyenne d'Héparine utilisée (2), sur la durée du séjour au lit des patients et sur la durée totale du traitement (3), du fait que certaines observations ne nous renseignent que trop imparfaitement sur ces points particuliers.

Ce sont des enseignements plus que des conclusions définitives que nous prétendons dégager de notre travail.

(1) L'un de ces deux décès ne peut être attribué à l'inefficacité de l'Héparine du fait que cette médication a été suspendue à un moment où il était, tout au contraire, indiqué d'en augmenter les doses. (Cf. obs. 1, p. 118.)

(2) A peu près 2 560 mg

(3) 9,5 jours.

DISCUSSION DES RÉSULTATS (1)

« Le premier mouvement des uns est de consulter les livres.

Le premier mouvement des autres est de regarder les choses. »

Paul VALERY.

A la lumière des commentaires dont nous avons jugé utile de faire suivre chacune de nos observations, on se rend compte qu'il n'est guère possible de dégager des conclusions personnelles définitives s'il est vrai que, dans les cas que nous nous sommes proposés d'étudier, *l'héparinothérapie ne fut pas toujours instituée ni conduite avec la rigueur désirable*. Cela a tenu à des motifs divers :

— *Le diagnostic de la thrombo-embolie n'a pas toujours été posé très précocement*. On a parfois hésité à « croire » à des signes trop discrets, et peu évocateurs pour qui n'était pas encore familiarisé avec les procédés modernes d'investigation. On a négligé ces signes. Ailleurs, ils ont pu passer tout à fait inaperçus.

— Pour cette raison, comme pour d'autres, *la première injection d'Héparine n'a pas été faite assez tôt*.

OBSERVATION 34. — (Dr ALBOUY). — M. C..., ? ans.

Fin août 1949, **traumatisme** de l'extrémité inférieure de la jambe droite provoquant un hématome superficiel ; quelques jours plus tard, inflammation du système veineux superficiel, mollet douloureux. Température de 37° à 37°6, pouls entre 80 et 120.

Immobilisation de 32 jours.

Au lever, point de côté droit pendant 2 heures. Jambe douloureuse et cyanosée, sans œdème. Malade vu le 3 octobre 1949 : varices bilatérales. Jambe droite un peu cyanosée. Palpation du mollet douloureuse, signe d'HOMANS + +.

Phlébographie le 5 octobre. (Dr ALBOUY et Dr BOUSQUET), oblitération d'un tronc profond à la partie supérieure de la jambe et, à ce niveau, suppléance veineuse collatérale importante.

Héparine le 3 et 4 octobre, 250 mg. par jour — les 5 et 6 octobre 350 mg. par jour, le 7 octobre, 250 mg., les 8 et 9 : 125 mg.

Disparition rapide de la gêne fonctionnelle. Température à 37° le matin, 37°7 le soir. Pouls de 80 à 120. Disparition de la douleur du mollet.

Dès l'arrêt de l'Héparine, reprise de la gêne fonctionnelle empêchant complètement la station debout immobile.

Le 10 octobre clocher thermique à 38°5, foyer important de la base pulmonaire gauche.

Le 16 octobre, à la demande du Docteur ALBOUY, je vois ce malade. Le mollet n'est pas douloureux. Le signe d'HOMANS est négatif, mais, douleur de la face interne de la cuisse avec empatement léger des gouttières rétro-malléolaires. Je conseille de reprendre l'Héparine associée à de la

(1) Je tiens à exprimer mes remerciements à ceux de mes Maîtres et de mes aînés qui ont bien voulu me confier leurs observations.

syncaïne et à des piqûres sous-cutanées d'éphédrine. Mais ces dernières provoquent une crise de tachycardie paroxystique. ECG : forte déviation gauche de l'axe électrique sans participation coronarienne.

Du 21 au 23, la température croît jusqu'à 38°5. La cuisse est douloureuse. Le malade refuse l'Héparine. Pénicilline : 1.000.000 d'unités par jour.

Le 24 octobre en allant à la selle, point de côté gauche subit, dyspnée, toux, expectoration sanguinolente. Pénicilline continuée 3 jours.

Reprise de l'Héparine : 450 mg. par jour pendant 6 jours. Chûte de la température, 37° le matin, 37°1 le soir, pouls à 70 en permanence.

Disparition de toutes douleurs, mais œdème important de tout le membre inférieur droit non douloureux.

Depuis lors, ce malade a eu de nouvelles embolies pulmonaires et, actuellement, l'indication d'une ligature de la veine Cave inférieure se pose impérieusement.

Critique : Résultat MEDIOCRE. L'Héparine a agi fidèlement et efficacement, bien qu'elle ait été administrée tardivement, sur toutes les manifestations thrombo-emboliques, mais son action n'a pas été durable

— *Le rythme des injections a manqué de régularité.*

— *Doses insuffisantes ; traitements prématurément interrompus.*

OBSERVATION I. — (Prof. CARCASSONNE) : M. B..., 36 ans.

Appendicite aiguë opérée le 20 septembre 1948.

Au 8^e jour, alors que le malade est déjà levé, douleur brutale dans le mollet droit. Elévation de température à 38°. Le lendemain apparaissent les signes classiques d'une phlébite du membre inférieur.

Traitement à l'Héparine poursuivi pendant 45 heures (un milligramme par kilog de poids toutes les 4 heures). Apparition d'un infarctus pulmonaire brutal à la 46^e heure, très important, au niveau du poumon droit. Etat général grave qui fait abandonner toute thérapeutique héparinique. Nouvel infarctus dans la nuit, à gauche. Mort du malade au 11^e jour par défaillance du myocarde ou nouvelle embolie.

Critique : Doses d'H. d'attaque insuffisantes : 5 ou 6 mg par kilog de poids eussent été nécessaires.

Suppression de l'H. devant la gravité de l'état général : il aurait fallu, au contraire, augmenter les doses.

OBSERVATION 42. — (Docteurs MOURGUES et SERMENT). — Mme A... 25 ans.

Césarienne le 10 septembre après une épreuve du travail très longue. longue.

Le 2 octobre, après des suites parfaites, douleur mollet gauche, signe d'HOMANS et très léger œdème.

L'Héparine est faite le 5 octobre. 450 mg. par jour. La température est alors à 38°5. Les jours suivants, 425 mg. pendant trois jours, puis 250 mg. les trois jours suivants. Le traitement est donc interrompu le 12 octobre. Les signes ont disparu, la malade est apyrétique. Le matin du 13, après une nuit où la malade s'est sentie angoissée, réapparition de la douleur surale et présence d'un cordon veineux induré sur le trajet de la saphène interne. L'Héparine est aussitôt reprise : 325 mg. par jour. Les trois jours suivants : 450 mg. Le 17 octobre : 350 mg. et, pendant cinq jours encore : 100 mg. par jour.

Guérison parfaite. Il ne persiste que quelques douleurs résiduelles au niveau du mollet.

Critique : EXCELLENT résultat, mais qui montre qu'il ne faut pas arrêter prématurément le traitement anti-coagulant.

Dose totale : 4.840 mg.

Durée du traitement : 16 jours.

OBSERVATION 43. — Personnelle, Mme M..., 50 ans.

Cancer du sein droit opéré le 27 septembre 1949 par le Pr. Agr. LAMY. Les trois jours suivant l'intervention, la température se maintient entre 37°5 et 38°5. Le 2 octobre, température : 38°9 le matin. Malaise, frissonnement, point de côté de la base gauche (qui serait présent depuis le lendemain de l'intervention). A 17 heures, température : 40°2. A l'examen, infarctus pulmonaire gauche, T.C. 3' 30". Héparine immédiate poursuivie les jours suivants au rythme de trois injections par jour. La température descend, nous faisons lever la malade le 5 octobre. La température est alors aux environs de 38°, pouls à 80. Nous ne faisons plus que 2 piqûres d'Héparine par jour pendant deux jours. L'état général est très amélioré.

Par ailleurs, la plaie opératoire suppure abondamment, mais il ne s'agit pas de pus franc. Nous prescrivons depuis le 4 octobre pénicilline, 500.000 U. par jour.

Le 13 octobre, après 7 jours d'Héparine pour une dose totale de 1.375 mg. et alors que la malade marche depuis quatre jours, une douleur au niveau du mollet gauche apparaît ; nous reprenons l'Héparine associée à de l'Acavyl (12×50 mg.) en quatre jours, avec surveillance du taux de prothrombinémie qui ne descend pas au-dessous de 83 %. Tout rentre dans l'ordre. La malade, actuellement, ne présente pas la moindre séquelle.

Critique : EXCELLENT résultat, mais une fois encore nous avons eu le tort d'interrompre prématurément l'Héparine.

— *L'appréhension de la mobilisation active, du lever précoce qu'a éprouvée le malade (ou le médecin) a compromis le résultat.*

OBSERVATION 2. — (Prof. Agr. JOUVE) : Mme V..., 34 ans.

Accouchement normal le 19 septembre 1948.

Suites normales. Au 7^e jour, gêne dans la mobilisation du M. I. gauche (retrouvée rétrospectivement). Malaise général indéfinissable. Température vespérale : 37°8. Au 10^e jour, rentre à son domicile en voiture ; à la fin de ce petit voyage, **lipothymie** (malade habituellement sujette aux syncopes ; bradycarde), polypnée et courte cyanose : le soir, 37°7, pouls à 120. Le lendemain, la température oscille entre 37 et 38°, le pouls se maintient entre 80 et 100.

Le 2 septembre, à 20 heures, **douleur inguinale** : 38°. Dans la nuit, crampe du mollet gauche. Le lendemain matin, mollet spontanément douloureux, légèrement tendu. Douloureux à la pression profonde. A midi, ces signes se sont accentués. Douleurs au niveau du Triangle de Scarpa.

On entreprend l'Héparinothérapie sans plus attendre au rythme de 4 injections par jour. **Membre immobilisé** dans un drap roulé. Mobilisation dans le lit au 6^e jour. Deux jours avant, les signes au niveau du mollet avaient déjà disparu. La température et le pouls sont redevenus normaux après 3 jours d'H. Lever au 7^e jour. **En orthostatisme, œdème très net** remontant jusqu'au creux poplité.

Cet œdème persiste pendant plusieurs mois, avec refroidissement du membre et cyanose de l'extrémité.

Tous ces troubles ont finalement cédé aux massages et à la diathermie.

Critique : Ces séquelles temporaires eussent sans doute pu être évitées si le traitement agt avait été institué plus tôt, si le diagnostic avait été posé plus tôt. Dans les **antécédents**, on pouvait relever : insuf-

finisance veineuse associée à une insuffisance ovarienne manifeste. Néanmoins, TRES BON résultat puisque l'Héparine s'est montrée efficace à un stade où la thrombose avait déjà certainement dépassé le mollet.

Dose totale : 1975 mg.

Durée du traitement acgt : 11 jours.

OBSERVATION 5. — (Prof. Agr. JOUVE) : M. F... 21 ans.

Appendicectomie le 5 décembre 1948 avec drainage local. Aucun antécédent.

Lever le 9^e jour post-opératoire. Température normale.

Le lendemain soir, légère douleur spontanée au **mollet droit**. Le 11^e jour, cette douleur persistant, on fait prendre par le malade 6 comprimés de Dicoumarol (600 mg) et on immobilise son M.I. droit avec de longs sacs de sable.

Le lendemain, le mollet est un peu tendu, douloureux. Température autour de 38°5 depuis la veille. Le soir, point de côté assez violent au niveau de la base gauche avec dyspnée intense. Température : 38°4, pouls 90.

Le 13^e jour, température 38°7, crachat hémoptoïque. Pénicilline, un million U.O. par 24 heures.

Le 14^e jour post-opératoire, traitement à l'H. : 300 mg par jour en 4 injections IV de 75 mg à 6 heures d'intervalle. Mêmes doses pendant 6 jours. Puis, 150 mg pendant 3 jours, et enfin, 50 mg toutes les 48 h. durant une semaine environ. Le 16^e jour, prothrombinémie : 50 %.

Après 3 jours à 38°5, la température descend le matin du 17^e jour à 37° (arrêt de la Pénicilline). Le pouls redevient normal. Le 24 décembre, prothrombinémie : 90 %.

Le 20^e jour, on cesse l'immobilisation. Le malade est levé 3 jours après. La jambe qui n'avait jamais présenté le moindre œdème, augmente de volume dans la station debout.

Critique : Le Dicoumarol n'agissant que 48 à 72 heures après son administration, ne pouvait empêcher la THR. de gagner du terrain. — surtout si le M.I. malade était immobilisé... Le Dicoumarol n'est pas un moyen thérapeutique d'urgence.

Action remarquable de l'H. qui prévient toute nouvelle embolie et fait disparaître en 3 jours les symptômes.

TRES BON résultat en dépit de séquelles immédiates légères, si l'on tient compte du « temps perdu » (4 jours) et de la mobilisation tardive.

— *Les contrôles de laboratoire nécessaires pour suivre de près l'évolution du mal n'ont été que bien rarement effectués.*

OBSERVATION 27. — (Dr. H. SERMENT). Mme R.... 28 ans.

Eventration opérée le 9 juin 1949 dans le service de Mr. le Pr. de VERNEJOUL.

La malade a reçu 400.000 U. de Pénicilline par jour dans les 15 jours qui ont précédé l'intervention : cette malade présentait une salpingite.

L'intervention a ramené à un niveau presque normal la température qui était demeurée irrégulière dans les jours précédents.

Les 3 premiers jours post-opératoires, plateau thermique autour de 38°, le 12 mai, douleur pongitive dans la jambe droite siégeant surtout au mollet ; il n'y a ni œdème, ni impotence fonctionnelle.

Je vois cette malade le 20-6-1949, elle n'a aucune fièvre, son état général est bon. Ses membres inférieurs sont d'apparence normale, mais, à la pression profonde du mollet droit, on éveille une douleur très localisée et très nette, signe d'HOMANS + +, aucun signe à gauche.

Cette malade étant très nerveuse, ces signes n'emportent point notre conviction.

Phlébographie le 22-6-1949 (H. SERMENT, C. BOURDE).

Technique habituelle.

A notre stupéfaction, nous constatons une thrombose des veines profondes totale ; seules, les saphènes et quelques veinules superficielles sont injectées.

Je conseille de faire pendant quelques jours 2 injections par jour toujours 37°8 le soir et 37° le matin. Le mollet droit est toujours un peu sensible, mais le signe d'HOMANS est négatif. Cette malade va et vient normalement.

Critique : Il est difficile de se faire une opinion sur le cas de cette malade. Revue tout récemment, elle ne présente pas la moindre séquelle.

La disproportion entre les signes fonctionnels et les signes phlébographiques est déconcertante. Le produit opaque avait été injecté comme toujours dans une veine rétro-malléolaire externe ; un garrot avait été placé au dessus des malléoles. Aucune veine profonde n'a été injectée. Néanmoins, le manque de contrôle de laboratoire nous a toujours fait hésiter, SERMENT et moi, à conclure à la réalité d'une thrombose veineuse profonde.

— *La phlébographie*, pour confirmer le diagnostic et contrôler, en dernier lieu, les effets du traitement n'a été que dans de rares cas pratiquée (17 sur 55).

On m'accordera qu'il n'est pas un de ces manquements qui ne soit pardonnable en l'état embryonnaire où se trouvait encore la question à Marseille ces derniers mois et du fait des difficultés de toutes sortes qu'on a pu rencontrer.

Il faut se persuader que le traitement des thromboses veineuses, tant prophylactique que curatif est une grave entreprise qui demande de l'attention, de la sagacité, des commodités matérielles et surtout de la suite dans les idées.

Ce travail ne peut être le travail d'un seul.

JORPES, mieux que quiconque, l'a compris qui écrit : « Le premier point pour réduire la fréquence de la thrombo-embolie est d'éduquer le personnel médical. Internes, praticiens, infirmières et étudiants doivent être instruits des symptômes les plus précoces de la thrombose et de l'embolie pulmonaire. Il faut insister sur l'importance des exercices actifs et des profonds mouvements respiratoires à ordonner aux malades au lit, surtout après les opérations et les accouchements. En fait, c'est un problème d'éducation des médecins et des infirmières qui se pose. Que cet objectif soit atteint, et l'aspect clinique du mal se modifiera du tout au tout.

Dans ce but, tout membre du personnel soignant des hôpitaux et des cliniques doit se familiariser avec ce problème et en particulier avec la technique d'administration des anticoagulants, avec la phlébographie, avec les épreuves sanguines. Avec ce contrôle, les cas de thrombose bénéficient d'un traitement approprié.

Il est surprenant de constater combien mince est l'attention que l'on porte aujourd'hui encore au diagnostic précoce bien que les signes inauguraux de la thrombose soient largement analysés dans les livres. En conséquence, le nombre des embolies pulmonaires est grand ».

Est-ce à dire que les échecs du traitement anticoagulant sont tous le fait d'une thérapeutique mal conçue et mal conduite ?

Malheureusement non.

Il est indéniable que, dans plus d'un cas où l'on s'était conformé aux règles du traitement, l'Héparine n'a pu empêcher la thrombose

d'évoluer vers une phlébite vraie, une phlegmatia alba dolens « classique » ; ailleurs elle n'a pas évité la survenue ou la récurrence d'E.-P. dont certaines ont pu être mortelles.

OBSERVATION 3. — (Prof. de VERNEJOUL) : Mme P..., 26 ans.

Prolapsus utérin opéré le 17 novembre 1948.

Périnéorraphie post. et fixation utérine.

Au 6^e jour, augmentation de la température à 38°6.

Pouls à 120. Douleur très vive au niveau de la jambe gauche. Le mollet est dur et tendu. Taux de Prothrombinémie : 105 %.

Héparine, 400 mg pendant 6 jours.

Malgré ce traitement, la Phlébite progresse. Le M.I. est très œdématié et la fièvre se maintient pendant 10 jours.

Guérison obtenue en 25 jours.

Critique : ECHEC de l'H. malgré une conduite thérapeutique apparemment correcte.

OBSERVATION 13. — (Prof. de VERNEJOUL) : M. S..., 34 ans.

Appendicite aiguë perforée opérée le 16 mars 1949.

Drainage, pénicilline, sulfamides.

Apparition d'une phlébite au 9^e jour. Dès le premier jour, douleurs très vives, œdème, température 39°5.

Taux de Prothrombinémie : 109 %. Plaquettes : 390.000.

H. dès le premier jour : 350 mg en 4 piqûres IV par jour pendant 6 jours.

Le 6^e jour, embolie pulmonaire. L'H. est continuée aux doses de 200 mg par jour.

Malgré cela, la phlébite évolue comme une thrombose emboligène, avec fièvre au-dessus de 39°.

La Prothrombine est tombée à 66 % ; le nombre des plaquettes sanguines n'a pas diminué. Douleurs thoraciques, dyspnée, crachats hémoptiques après la 4^e E.P.

LIGATURE DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE qui est très bien supportée : suppression de toute nouvelle E.P.

La guérison s'établit progressivement en 15 jours.

Pour éviter les accidents de stase en amont de la ligature, l'H. est continuée : 1 cc matin et soir (50×2) pendant 4 jours, puis 1 cc par jour jusqu'à ce que la mobilisation et le lever puissent être autorisés.

Actuellement, ce malade est guéri. Il conserve un œdème assez marqué et indolore de ses deux M.I.

Critique : ECHEC TOTAL de l'H. malgré une posologie correcte, Cette intéressante observation montre bien dans quelle mesure la chirurgie, dans le traitement des thromboses emboligènes, peut pallier les défaillances de la médication anticoagulante.

OBSERVATION 28. — (Dr. Robert ODDO), Mme P..., 21 ans.

Accouchement le 1^{er} juillet 1949.

Anesthésie épidurale, grosse épisiotomie (Dr. A. ARTAUD).

Vue pour la première fois 12 jours après son accouchement pour désunion de son épisiotomie. Béance large de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané.

Ce jour-là, pas le moindre signe douloureux des membres inférieurs.

Le 17^e jour, alors qu'elle était levée depuis 5 jours, la malade présente un gros mollet tendu et douloureux. Signe d'HOMANS + +.

Le lendemain, H. 125 + 75 + 75 + 125 mg. pendant 48 heures avec continuation du lever. Les 3 jours suivants : 75 + 50 + 50 + 75 mg. Le 5^e jour la température descend. Le traitement est cependant continué à doses moindres.

48 heures après, la tension du mollet a augmenté et l'œdème est apparu. Les doses d'H. sont renforcées : 100 + 50 + 50 + 100 mg. pendant 3 jours sans grande action sur la température, le taux de prothrombinémie se maintient à 70 %, l'H. est cessée le 12^e jour.

Critique : ECHEC presque complet de l'héparinothérapie malgré une conduite thérapeutique irréprochable.

Cette malade revue deux mois après présente toujours un mollet notablement augmenté de volume.

OBSERVATION 39. — (Dr Robert ODDO) Mme G..., 25 ans.

Kyste dermoïde de l'ovaire prævia constaté en début de grossesse

Accouchement à terme le 5 septembre 1949.

En début du travail césarienne plus ablation du kyste. Le pédicule ovarien est transfixié trois fois. Pénicilline post-opératoire. Pas de fièvre jusqu'au 3^e jour.

Le 8 septembre, point douloureux sural. Pas d'œdème. Le soir température 38°6. Héparine immédiate 125 mg. Les jours suivants, 400 mg. en 4 piqûres pendant 2 jours ; ensuite 75 + 50 + 50 + 75 pendant trois jours. Le 4^e et le 5^e jour du traitement, 2 à 3 heures après l'injection d'Héparine, lipothymie avec angoisse, sensation de mort imminente, sans frisson, ni point de côté. Ces phénomènes d'intolérance ajoutés au fait que la température, après 4 jours d'oscillation entre 37°5 et 38°5, est tombée à un niveau normal, que tout signe douloureux a disparu du mollet, font cesser le traitement.

48 heures après, tension et plénitude d'apparition soudaine du mollet gauche, la température remonte à 38°2. L'Héparine est reprise pendant 48 heures, trois piqûres par jour de 75 mg. chacune associée à de la streptomycine. Réapparition des phénomènes d'intolérance et nouvelle cessation du traitement héparinien.

Je vois cette malade le 20 septembre avec mon ami Robert ODDO. Le pouls est à 100, la température proche de 38°. Les signes de thrombose veineuse sont nets, encore que la mobilisation active de la jambe soit assez aisée et qu'il n'y ait pratiquement pas d'œdème. Nous décidons de reprendre l'Héparine associée à de la novocaïne intra-veineuse à 1 pour 200 et d'arrêter l'administration des antibiotiques.

Donc, Héparine 125 mg. plus 2 cc de novocaïne à chaque injection. Cette posologie est maintenue pendant 6 jours. La malade se lève le 21 août ; les malaises ne se sont plus reproduits.

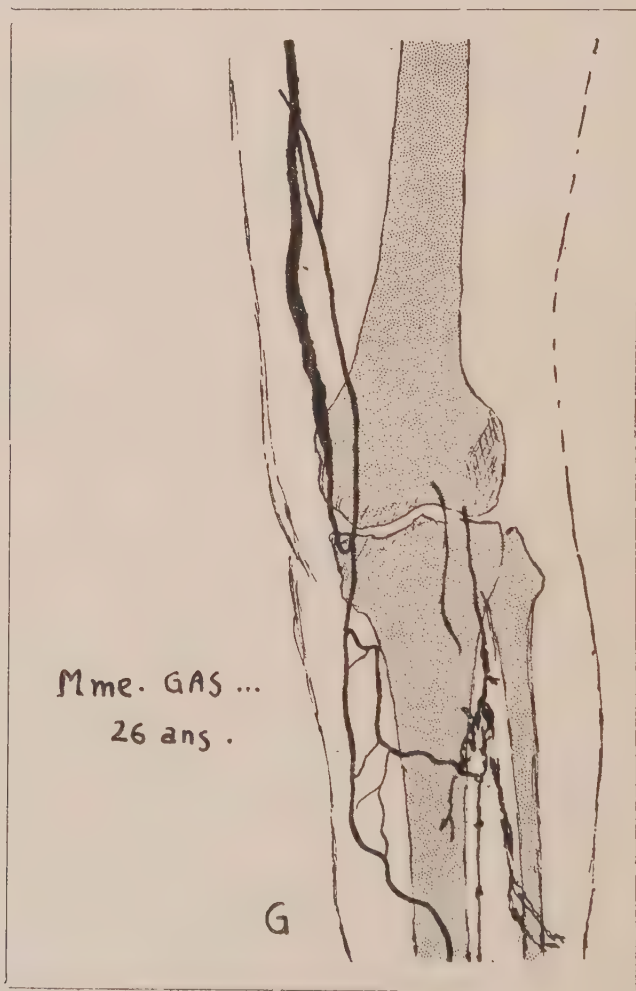
La malade quitte la clinique le 27 septembre, après 7 jours d'apyrexie absolue.

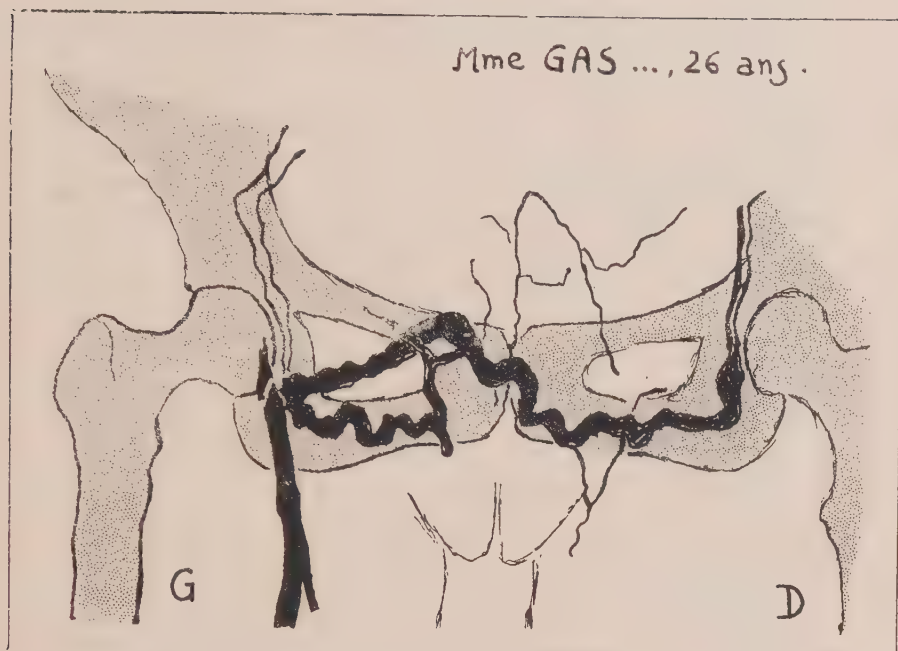
La guérison paraissait des plus satisfaisantes. Le 7 octobre, nous sommes rappelés, le Dr ODDO et moi-même, auprès de cette malade qui présente alors une rechûte caractéristique de sa thrombophlébite avec des signes plus nets que ceux que j'avais pu observer. La température est à 37°6, le pouls autour de 35. Nous reprenons l'Héparine associée à de la syncaïne pendant 2 jours. La température descend et les signes s'améliorent. Nous associons, alors, à l'Héparine, de l'Acavyl 650 mg. répartis sur 4 jours. Le taux de prothrombinémie, recherché à deux reprises, est encore, le 18 octobre, à 86 % (?). Nous décidons alors, de faire hospitaliser cette malade dans le service de M. le Pr. Jean OLMER, afin de reprendre un traitement par l'Héparine plus intensif. 350 mg. par jour pendant 5 jours. La température, le lendemain de l'hospitalisation est normale et reste telle jusqu'à la fin du traitement, jusqu'au 27 octobre. Pendant tout ce temps, la mobilisation est activement pratiquée. Les symptômes ont disparu rapidement, il ne persiste en fin de compte qu'un léger œdème de stase. Mensuration des mollets, 31 cm. à droite, 32 à gauche. Hydarthrose légère.

Le 27 octobre, PHLEBOGRAPHIE de contrôle (Drs H. SERMENT, R. ODDO, C. BOURDE) : au niveau de la jambe gauche, disparition de toute la circulation veineuse profonde, le retour veineux se fait uniquement par des vaisseaux superficiels. Pas de poplitée ni de fémorale. Au niveau du bassin des iliaques ne sont pas injectées, la circulation de retour se fait par le côté opposé grâce à des anastomoses veineuses de suppléance (Voir ci-contre).

Actuellement cette malade va très bien ; sa jambe gauche présente un œdème de stase très modéré. Néanmoins, le membre atteint est dans l'ensemble un peu augmenté de volume.

Critique : BON RESULTAT fonctionnel et échec total de l'Héparine du point de vue anatomique puisque toute la circulation veineuse profonde du membre inférieur est oblitérée ; ce qui donne à penser que cette malade, à plus ou moins longue échéance, est menacée de séquelles.





OBSERVATION 25. — Personnelle. Mme T..., 35 ans.

Appendicectomie pour appendicite chronique pratiquée le 28 mai 1949 dans le service de Mr. le Dr. Cottalorda. Malade présentant des varices apparemment essentielles. Etat sub-fébrile dans les suites immédiates de l'intervention.

Le 2 juin 1949, douleur soudaine, intense dans le mollet droit, signe d'HOMANS + +, pas d'œdème. T.C. 3'30", pouls 84, temp. 37°8. Le 3-6-1949, douleurs accrues, pouls 94 temp. 37°5, impotence fonctionnelle totale. Légère fluctuation du dos du pied d'apparence « synoviale ». Robert DEVIN, Interne du service, me demande de venir voir cette malade. Véritable hyperesthésie du membre inférieur droit, chaud, rugueux, œdématisé au niveau du pied et des gouttières rétro-malléolaires. Les pulsations artérielles sont très mal perçues.

H., 350 mg. par jour associée à des injections intra-musculaires d'Acécoline-Papavérine.

Le soir, température 38°1.

Pendant 3 jours, 350 mg. d'H. en 4 injections ; la température se maintient autour de 38° ; amélioration fonctionnelle et générale progressive.

Le 5-6 1949, les douleurs ont pratiquement disparu. La malade bouge ses membres sans aucune gêne. Dans l'après-midi, point de côté subit à la base gauche. Radiographie au lit : obscurité diffuse de la base gauche avec envahissement du sinus-costo diaphragmatique (Dr Astier).

Le 7-6-1949, dans l'après-midi tout est rentré dans l'ordre et la température descend enfin. La maladie semble terminée. La malade va et vient sans difficulté. L'héparinothérapie est continuée 6 jours, 250 mg. pro die. La malade sort guérie, enchantée, le 18-6-1949 totalement apyrétique.

Critique : EXCELLENT résultat, bien que l'Héparine n'ait pu empêcher la survenue d'une embolie pulmonaire au demeurant bénigne .

Dose totale : 3.250 mg.

Durée du traitement : 11 jours.

OBSERVATION 29. — Personnelle... Mme D..., 25 ans.

Curetage le 4 juillet 1949 dans le service deM. le Pr. VAYSSIERE
Avortement évoluant depuis 36 heures.
Suites normales.

Le 8 juillet, dans l'après-midi, élévation thermique soudaine à 38°6, pouls à 100. Le lendemain matin, pouls et température normaux, mais S. d'HOMANS + +, le trajet de la saphène interne est douloureux à la jambe et à la cuisse. Membre « lourd ».

Le lendemain, à la demande de GELLER, Interne du Service, je vois cette malade : H. 500 mg. par 24 heures en 4 injections. Les jours suivants, l'H. venant à manquer, nous ne pouvons faire qu'une injection par jour de 100 mg. Le 13 juillet, 250 mg. en 3 injections. La température oscille du matin au soir entre 37°2 et 38°. Le 14 juillet, dans l'impossibilité de faire une phlébographie, nous nous contentons d'une injection opaque sous écran radioscopique, faite avec l'aide du Dr A. FOURNIER, radiologiste des Hôpitaux. Nous voyons le liquide monter dans la saphène externe et injecter à hauteur du creux poplite, les vaisseaux profonds par reflux ; secondairement la veine poplitée s'imprègne.

Cet examen insuffisant ne nous permet évidemment pas de conclure. Si thrombose il y a, c'est au niveau des veines des jambes qu'elle siège puisque la poplitée est bien perméable.

Dans la nuit du 16 au 17 juillet, douleur soudaine sous-mammaire gauche avec oppression et tendance lipothymique. A noter que cette probable embolie a succédé à une violente contrariété qu'avait connue la malade quelques heures avant.

La température revient à la normale dès le lendemain. La malade se lève le 18 juillet ; l'H. est continuée 2 jours à doses réduites.

La guérison s'établit sans autres incidents. La malade quitte l'hôpital le 27 juillet sans aucune séquelle.

Critique : TRES bon résultat malgré les difficultés matérielles rencontrées pour conduire le traitement.

Dose totale : 2.050 mg.

Durée du traitement : 10 jours.

En vérité, nous ne sommes pas encore suffisamment renseignés sur les possibilités de l'Héparine, nous ne connaissons pas les limites de son action thérapeutique.

Et combien de points demeurent encore obscurs sur le mode de guérison d'une thrombo-embolie par l'Héparine ! Combien nous restons perplexes encore sur certains échecs que les réactions de laboratoire, au demeurant fort précieuses, qui sont à notre disposition, ne permettent pas d'expliquer : ces cas de thrombose, par exemple, qui surviennent malgré un taux de prothrombinémie très abaissé et sur lesquels FONTAINE a si bien attiré l'attention.

**

Nous sommes désormais avertis des inconvénients et des lacunes de la thérapeutique héparinienne.

C'est en la confrontant avec les autres procédés thérapeutiques qu'on peut, en dernière analyse, la situer à son exacte valeur.

Faut-il mettre en balance les bienfaits illusoire et les méfaits certains de l'immobilisation pure et simple (avec ou sans pénicilline...) et les bienfaits certains et les dangers hypothétiques de l'héparinothérapie ?

L'Héparine coûte cher, dit-on, mais la « méthode de renoncement », la gouttière de capitulation qui inflige plusieurs semaines d'impotence et une vie de demi-infirmité n'est-elle pas à l'heure actuelle, dans les conditions sociales présentes, le procédé le plus dispendieux ?

Mettre en parallèle *Héparine et Dicoumarol* ? l'administration de ce dernier est plus facile mais combien de médecins la pratiquent encore sans s'entourer de toutes les précautions d'usage ! Pour tout praticien scrupuleux, la recherche du taux de prothrombinémie, des jours durant, est indispensable. Dans une clinique privée cette recherche est onéreuse.

Le Dicoumarol seul est moins efficace que l'Héparine. Plutôt que d'opposer ces médicaments il faut songer à les associer en attendant la mise en pratique des nouveaux produits anticoagulants dont on parle déjà.

Les *infiltrations lombaires* sont moins efficaces que l'Héparine car elles ne résolvent que la question du spasme et le spasme n'est pas tout dans le problème pathogénique.

Ici encore, il n'est pas question de séparer deux procédés mais de les conjuguer. La novocaïnothérapie (infiltrations lombaires, injections I V, intra-artérielles) est à mettre au premier rang des traitements adjuvants.

Mettre en parallèle, enfin, *Héparine et chirurgie précoce* ? Celle-ci a d'incontestables indications mais, jusqu'à nouvel ordre, elle ne vit que des échecs de la médication anticoagulante.

**

Il faut donc, *en conclusion*, reconnaître que :

— C'est grâce à la découverte de l'Héparine que les thromboses veineuses se sont assurées une place dans le domaine de la médecine d'urgence et qu'à leurs manifestations un traitement immédiat et, dans la grande majorité des cas, efficace et suffisant peut être opposé.

— Pour onéreuse que soit cette thérapeutique elle ne l'est pas plus que les autres du fait de la brièveté relative de son emploi, d'une part, et en raison de la disparition presque complète des troubles post-thrombotiques à échéance proche et lointaine dont on lui est d'autre part redevable.

— L'héparinothérapie est une méthode élégante et spectaculaire pour qui veut bien croire à la réalité des petits signes de début — signes de thrombose incipiens qui attestent la menace de phlébite.

Redisons encore, avec BAUER, que le doute en présence d'une suspicion de thrombose ne justifie pas la temporisation « *for if thrombosis is really present every hour is valuable* ».

Nous ne saurions mieux faire, pour clore notre travail que de donner la traduction des lignes sur lesquelles Erik JORPES terminait son admirable monographie et qui montrent bien les incidences

sociales du traitement des thromboses par la médication anticoagulante :

« ...Environ 1 % de tous les patients dans les cliniques chirurgicales souffre de thrombose des M.I. ou d'E.P., chiffre qui, grâce à une surveillance post-opératoire attentive, peut être réduit à une moyenne de 0,6 %. En Suède, chaque année, approximativement 0,8 % des patients admis à l'hôpital souffrent de thrombose ou d'E.P.

... Il y a quelques années, à peu près 3.000 cas de thrombose étaient observés chaque année dans les hôpitaux suédois avec une prolongation de séjour de 6 semaines en moyenne, il en coûtait 5 dollars par jour, soit une perte annuelle de 600.000 dollars. Les journées de travail perdues ne sont pas comprises dans cette somme. Avec le traitement conservateur (immobilisation) 15 à 20 % des patients chirurgicaux et médicaux succombaient à une E. P. et 4,5 % des patients d'obstétrique et de gynécologie. En fait, il faut s'attendre à 5.000 cas annuels de thrombose. Dans une population de 6.300.000 habitants pas moins de 300, voire 500, en meurent chaque année sans parler des cas de thromboses coronaire et cérébrale.

En comparaison, on doit mentionner que, annuellement, 400-500 personnes moururent sur les 5.000-6.000 qui eurent des accidents d'automobile entre 1937 et 1939 en Suède. Il y a toute raison d'affirmer qu'en général l'invalidité permanente des jambes dans les 5.000 nouveaux cas de thrombose qui surviennent annuellement fut moins sévère que les séquelles consécutives aux accidents de la route.

La signification sociale des séquelles de thrombose peut, en fait, être difficilement estimée. Chaque année plusieurs milliers d'individus auront des troubles circulatoires des membres, enflures, douleurs, indurations, ulcères éventuellement.

La valeur de la thérapeutique anticoagulante spécifique est à examiner à la lumière de ces faits.

Avec un diagnostic précoce et une thérapeutique anticoagulante adéquate les séquelles précitées de thrombose spontanée peuvent être supprimées.

Grâce à l'introduction de la thérapeutique spécifique dans certaines cliniques suédoises, la mortalité est de fait tombée à moins d'un dixième des chiffres antérieurs. L'embolie pulmonaire et l'extension de la thrombose à l'autre jambe ont été évitées. Le séjour à l'hôpital a été abrégé de 6 semaines à 5 à 10 jours et la fréquence des complications telles qu'indurations et ulcères de jambes considérablement réduite. »

CONCLUSIONS

1°) Il n'existait naguère aucun traitement efficace des Thromboses veineuses des membres. L'immobilisation en gouttière à laquelle on avait, ces dernières années encore, traditionnellement recours n'était qu'un acte passif, — une solution de fortune.

La découverte de l'Héparine a préparé les voies à une révolution thérapeutique qui commence aujourd'hui à porter ses fruits.

2°) L'Héparine est extraite des organismes animaux dont elle est un constituant normal.

Ce sont ses propriétés anticoagulantes qui ont donné l'idée à HOWELL, aux Etats-Unis, à MURRAY, au Canada et à JORPES CRAFOORD et BAUER, en Suède, d'en faire usage dans le traitement aussi bien prophylactique que curatif des thromboses.

Correctement purifiée, cette substance est, à doses raisonnables, d'une innocuité absolue.

3°) Pour recueillir tout le bénéfice de l'héparinothérapie, il faut établir un diagnostic de la thrombose veineuse aussi précoce que possible : on y parvient grâce à une investigation clinique minutieuse, grâce à l'appoint de certaines réactions de laboratoire, grâce, surtout, à la Phlébographie qui, d'une simple présomption, fait une certitude.

4°) Injectée par voie intra-veineuse, dès les premiers et les plus légers signes de coagulation intra-vasculaire, à la dose de 350 à 500 mgr. par jour, l'Héparine réalise un traitement abortif de la thrombose d'une netteté, dans la plupart des cas, remarquable. Il faut prévoir un traitement d'une dizaine de jours et une dose totale de 2 à 4 grammes.

5°) La plupart des statistiques étrangères font état de résultats sensationnels.

Grâce à l'Héparine, la mortalité du fait des thrombo-embolies veineuses est tombée à 1/20^e de ce qu'elle était avant la mise en vigueur de cette thérapeutique ; le séjour des malades au lit est dix fois plus court que naguère, et, surtout, les troubles post-thrombotiques — les séquelles, autrefois inévitables et souvent graves — sont totalement supprimés ou réduits à de très légers troubles, ce qui doit avoir, du point de vue social, des incidences d'une portée considérable.

6°) Notre travail est fondé sur 55 observations recueillies dans les hôpitaux et dans certaines cliniques privées de Marseille ; 22 observations concernent des malades dont nous avons personnellement dirigé le traitement.

Nous avons obtenu dans l'ensemble des résultats favorables et extrêmement encourageants ; les rares échecs que nous avons eu à déplorer eussent peut-être été évités si, dans certains cas, le traitement avait été institué plus tôt et si, dans d'autres cas, un contrôle de laboratoire plus rigoureux avait pu être effectué.

En conclusion, si l'héparinothérapie semble ne pas avoir résolu totalement le problème du traitement des thrombo-embolies veineuses, elle représente, néanmoins, un progrès considérable. L'injection d'Héparine constitue indéniablement le premier geste thérapeutique à accomplir et le plus sûr — un geste rationnel enfin, car, de tous les procédés offerts, c'est le seul qui ait permis d'envisager un traitement véritablement pathogénique de cette affection.

BIBLIOGRAPHIE

PROPRIÉTÉS DE L'HÉPARINE

- T. ASTRUP. — Biochemistry of blood coagulation, *Acta Physiol. Scand.* 7, Suppl., 21, 1944.
- S. BERGSTROM. — Über die Wirkungsgruppe des Heparins, *Naturwiss.* 23, 706, 1935.
- E. HAMMARSTEN. — Zur Kenntnis der biologischen Bedeutung der Nucleinsäureverbindungen, *Biochem. Ztschr.* CXLIV, 3, 1924.
- P. HEDENIUS, O. WILANDER. — The influence of intravenous injections of Heparin in man on time of coagulation, *Acta Med. Scand.*, vol. LXXXVIII, fasc. v, 1936.
- Hj. HOLMGREN, O. WILANDER. — Beitrag zur Kenntnis der Chemie und der Funktion der Ehrlichschen Mastzellen, *Z. Mikrosk. anat. Forschung*, 42, 242, 1937.
- E. JORPES. — The chemistry of Heparin, *Biochem. J.* 29, 1817-1935.
- E. JORPES. — On Heparin, its chemical nature and properties, *Acta med. Scand.* LXXXVIII, 427, 1936.
- E. JORPES, S. BERGSTROM. — Heparin, a mucicillin polysulfuric acid, *J. Biol. Chem.*, 118, 447, 1937.
- E. JORPES, S. BERGSTROM, O. WILANDER. — Studies on pure Heparin, *Skand. Arch. Physiol.*, 76, 175, 1937.
- E. JORPES, Hj. HOLMGREN, O. WILANDER. — Über das Vorkommen von Heparin in den Gefäßwänden und in den Augen, *Ztschr. mikr. anat. forsch.* 42, 279, 1937.
- E. JORPES. — Ueber die Wirkungsweise des Heparins, *Skand. Arch. Physiol.* xxx, 202, 1938.
- E. JORPES. — Pure Heparin for the prevention and treatment of thrombosis, *Acta Med. Scand.*, Vol. CVII, Fasc. II, 1941.
- E. JORPES. — Heparin in the treatment of thrombosis, *A monograph: Oxford medical publications*, 1946.
- E. JORPES. — The origin and the physiology of Heparin, *Ann. Int. Med.* 27, 361, sept. 1947.
- V. QUENSEL. — Studien über die Gewebsmastzellen, *Acta path. microbiol. Scand.*, Suppl. xvi, 358, 1938.
- O. WILANDER. — Studien über Heparin, *Skand. Arch. Physiol.*, Suppl. 15, 81, 1938.
- E.V. ALLEN, N.W. BARKER, E.A. HINES. — Peripheral vascular diseases, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- E. CHARGAFF, Fr. BANCROFT, M. STANLEY-BROWN. — Studies on the chemistry of blood coagulation, *J. Biol. Chem.* CXV, 149, 1936.
- E. CHARGAFF, K.B. OLSON. — The influence of protamine on the anticoagulant effect in vivo, *J. Biol. Chem.* CXXII, 153, 1938.

- L. COWLEY, C.R. LAM. — Neutralisation of Heparin by Protamin, *Surgery*, 24, N° 1, juil. 1948.
- W.H. HOWELL, E. HOLT. — Two new factors in blood coagulation, *Am. J. Physiol.*, 47, 328, déc. 1918.
- W.H. HOWELL. — The purification of Heparin, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 42, 199, 1928.
- L. LOEWE, E. HIRSCH, GRAYZEL. — The action of Heparin on experimental venous thrombosis, *Surgery*, 22, 746₂ 1947.
- J. MAC LEAN. — The thromboplastic action of Cephalin, *Am. J. Physiol.*, 41, 250, août 1916.
- M.F. MASON. — Heparin : a review of its history, chemistry and clinical applications, *Surgery*, 5, 451, mars 1939 - 618, avril 1939.
- M.C. WOLFROMM, F.A.H. RICE. — The uronic acid component of Heparin, *J. Am. Chem. Soc.* 48, 532, 1946.
- C.H. BEST. — Heparin and thrombosis, *Harvey Lectures*, 36, 66, 1940-41.
Revoir les références N°s 1, 11, 15, 20, 21
- A.F. CHARLES, D.A. SCOTT. — The preparation of Heparin, *J. Biol. Chem.* 102, 425, 1933.
- L.B. JAKES. — Heparin of various mammalian species, *Science* 66, 488, 1940.
- L.B. JAKES, A.F. CHARLES, C.H. BEST. — The administration of Heparin, *Acta Med. Scand.* 90, 190, 1938.
- D.W.G. MURRAY. — Some experimental and clinical aspects of the use of Heparin, *S.G.O.* 70, 246, 1940.
- J. BOUVRAIN. — L'emploi de l'Héparine en thérapeutique, *Presse Médicale* 22, 1, 1944.
- P. CHEVALIER, A. FIEHRER. — La coagulation du sang, *Sém. Hôp. Paris*, N° 42, 2-6-1948.
- C.-H. DURAND. — Recherches sur le titrage de minimes quantités d'Héparine, *Sém. Hôp. Paris*, N° 65, 30-8-1948.
- J. GOSSET. — Coagulation et hémostase, *Concours Médical*, N° 52, 25-12-1948, 1948.
- A. GRIMBERG, M^{lle} KRAUSS. — L'Héparine : Propriétés, utilisation, *Presse Médicale*, 1, 2, 1939.
- PERONNET. — Anticoagulants - Héparine et Dicoumarol, *France Médicale*, juin 1948.
- J.-P. SOULIER. — La coagulation sanguine, *Presse Médicale*, Suppl. N° 13, 23-2)1949.
- A. TZANCK, M. BURSTEIN. — La coagulation du sang, *Sém. Hôp. Paris*, N° 39, 26-5-1948.
- R. FEISSLY. — Héparine et coagulation du sang, *Journal Suisse de Médecine*, N° 13, 274, 1946.
- M. REINERT, A. WINTERSTEIN. — Contribution to the study of Heparin, *Arch. Intern. de Pharmac. et de Thérap.*, 62, 47, mai 1939.

HÉPARINE ET THROMBO-EMBOLIES

- G. BAUER. — Early diagnosis of venous thrombosis by means of venography and abortive treatment with Heparin, *Acta Med. Scand.*, 107, 136, 1941.
- G. BAUER. — Venous thrombosis. Early diagnosis with the aid of plebography and abortive treatment with Heparin, *Arch. Surg.*, 43, 462, 1941.
- G. BAUER. — Heparin as a therapeutic against thrombosis, *Acta Chir. Scand.*, 86, 267, 1942.
- G. BAUER. — Thrombosis. Early diagnosis and abortive treatment with Heparin, *The Lancet*, 30, III, 1946, 447.
- G. BAUER. — Heparin therapy in acute deep venous thrombosis, *J. A. M. A.*, 131, 196, 18-5-1946.
- G. BAUER. — Considérations sur l'évolution, le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, *Lyon Chirurgical*, 42, 6, 656, déc. 1947.
- S. CLASON. — Three cases of pulmonary embolism following confinement treated with Heparin, *Acta Med. Scand.*, 107, 11, 1941.
- C. CRAFOORD. — Heparin as a prophylactic against post-operative thrombosis, *Acta Med. Scand.*, 107, 11, 1941.
- C. CRAFOORD, E. JORPES. — Heparin as a prophylactic against thrombosis, *J.A.M.A.*, 116, 2831, 28, VI 1941.
- C. CRAFOORD. — Progrès récents dus à l'Héparine. Meeting Soc. Chirurg. Intern. 1947. *J. Intern. Chir.*, n° 4, 1947.
- P. HEDENIUS. — The use of Heparin in internal diseases, *Acta Med. Scand.*, CVII, fasc. II, 1941.
- W.O. HELLSTEN. — Phlébographic studies and Heparin treatment in thrombo-embolic diseases, *Acta chir. Scand.*, vol. LXXXVI, suppl. 73, 1942.
- E. JORPES. — Anticoagulant therapy in thrombosis, *S.G.O.*, 84, 677, 15-4-1947.
- E. JORPES. — Die bekämpfung der Thrombose durch Anticoagulantia, *Bull Schweiz. Akad. Medizin. Wissenschaften* 3, 4, 5, 320, 1948.
- E. JORPES. — Traitement des thromboses par les anticoagulants, *Sem. Hôp. Paris* 52, 1686, 10-7-1948.
- H. LEISSNER. — The use of Heparin in obstetric practice as a mean of preventing thrombosis, *Acta Med. Scand.*, 107, 11, 1941.
- P. WETTERDAL. — The use of Heparin as a prophylactic against thrombosis following gynecologic operations, *Acta Med. Scand.*, 107, 11, 1941.
- H. ZILLIACUS. — On the specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism with anticoagulants, *Thèse Helsingfors*, 1946.
- C.H. BEST, C. COWAN, L.D. MAC LEAN. — Heparin and the formation of white thrombi. *Science* 85, 338, 1937. - *J. Physiol.* 29-20, 1938.
- C.H. BEST, C. COWAN, L.D. MAC LEAN. — Heparin in thrombosis, *Brit. Med. J.*, nov. 12th, 997, 1938.
- L.B. JAKES, A.F. CHARLES, C.H. BEST. — The administration of Heparin, *Acta Med. Scand.* 20, 190, 1938.
- D.G.W. MURRAY, L.B. JAKES, T.S. PERRET, C.H. BEST. — Heparin and vascular occlusions, *Canad. Med. Ass.* 35, 621, 1936.
- D.G.W. MURRAY, L.B. JAKES, T.S. PERRET, C.H. BEST. — Heparin and the thrombosis of veins following injury, *Surgery* 2, 163, 1937.

- D.G.W. MURRAY, C.H. BEST. — Heparin and thrombosis, *J.A.M.A.* 110, 118, 8-1-1938.
- D.G.W. MURRAY, C.H. BEST. — The use of Heparin in thrombosis, *Ann. Surg.* 108, 163, août 1938.
- D.G.W. MURRAY, R. MAC KENZIE. — Heparin in thrombosis and embolism, *Brit. Med. J.* 27, 567, 1940.
- D.G.W. MURRAY. — Heparin in thrombosis and blood vessels surgery, *S.G.O.* 72, 340, 15-2 1941.
- D.G.W. MURRAY. — Anticoagulants in venous thrombosis and the prevention of pulmonary embolism, *S.G.O.* 89, 665, 15-4-1947.
- E.V. ALLEN, A.R. LINTON, G.A. DONALDSON. — Thrombosis and embolism, *Ann. Surg.* 118, 728, oct. 1943.
- E.V. ALLEN. — Thrombo-phlebitis and pulmonary embolism, *Kentucky M.J.* 42, 160, juin 1944.
- E.V. ALLEN, A.R. LINTON, G.A. DONALDSON. — Venous thrombosis and pulmonary embolism, *J.A.M.A.*, vol 128, 497, 9-6-1945.
- E.V. ALLEN. — The emergency treatment of vascular occlusions, *J.A.M.A.*, vol. 135, 1, 6-9-1947.
- T.B. AYCOCK, J.W. HENDRICK. — The problem of venous thrombosis, *J.A.M.A.* 133, 17, 26-4-1947.
- N.W. BARKER. — Anticoagulant therapy in postoperative thrombo-phlebitis and pulmonary embolism, *Minnesota Med.*, 27, 778, août 1946.
- COSGRIFF, CROSS, HABIF. — Traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, *The Surg. clinics of North America*, avril 1948.
- DE TAKATS, FOWLER. — The problem of thrombo-embolism, *Surgery*, 17, 153, fév. 1945.
- J.A. EVANS. — Anticoagulant therapy of post-operative venous thrombosis and pulmonary embolism, *S. Clin. North America*, 24, 534, juin 1944.
- W.G. GILLETINE. — Traitement de la phlébite par l'Héparine, *New-Orleans Med. and Surg. J.* 94, 4, 169, oct. 1944.
- H.J. GREENE, L. LOEWE. — Anticoagulation therapy with Heparin/Pitkin menstruum in thrombo embolic disease complicating the puerperium and gynecologie surgery, *Am. J. Obst. and Gyn.* 54, 6, 958, dec. 1947.
- A.B. HAGEDORN, N.W. BARKER. — Réponse des sujets avec et sans thrombose intra-vasculaire à un test de tolérance à l'Héparine, *Am. Heart J.*, vol. 35, N° 4, 603, 1948.
- J. HOMANS. — Varieties of thrombophlebitis of limbs, *Am. J. Surg.* 44, 3, 1939.
- J. HOMANS. — Circulatory diseases of the extremity. The Macmillan Company, N.Y. 1939.
- J. HOMANS. — Deep quiet thrombosis in the lower limbs, *S.G.O.* 79, 70, juil. 1944.
- HUNTER, KRIGIER, KENNEDY, SNEEDEN. — Etiology and prevention of the deep leg veins, *Surgery* 17, 178, fév. 1945.
- L. LOEWE, ROSENBLATT, LEDERER. — A new method of administering Heparin, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 50, 53, 1942..
- L. LOEWE, ROSENBLATT. — A new practical method of subcutaneous administration of Heparin, *Am. J. M. Sc.* 208, 54, 1944.

- L. LÖWE, E. HIRSCH. — Heparin in the treatment of thrombo-embolic disease, *J.A.M.A.* 133, 17, 26-4-1947.
- A. OCHSNER, DE BAKY. — Thrombo-phlébitis, *J.A.M.A.*, 114, 117, 13-1-1940. - *South Surgeon*, 8, 269, août 1939.
- A. OCHSNER. — Intravenous clotting, *Surgery*, 17, 240, 1945.
- A. OCHSNER. — Les séquelles de phlébites, *J.A.M.A.*, 139, 7, 12, 12-2-1949.
- A. OCHSNER, M. DE BAKY. — Venous thrombosis. A consideration of its cause, prevention, treatment and sequelae. Congrès int. Chir. New-Orléans, oct. 1949, *J. Int. Chir.* N° iv, 1949.
- J. OLWIN. — L'emploi de l'Héparine et du Dicoumarol dans le traitement actif de la thrombo-embolie, *Arch. of Surg.* 58, N° 3, mars 1949.
- J.T. PRIESTLEY, N.W. BARKER. — Postoperative thrombosis and embolism; their treatment with Heparin, *S.G.O.*, 75, 193, août 1942.
- J. RABINOVITCH, B. PINES. — Effets de l'Héparine et de la Pénicilline sur la thrombophlébite expérimentale, *Arch. of Surg.* 57, 6 déc. 1948.
- D. STAS, H. NEUHOF. — Concentrated aqueous Heparin. - A new form of intramuscular administration, *Am. J.M. Sc.* 214, 159, août 1947.
- I.S. WRIGHT. — Considérations pratiques sur le traitement conservateur des thrombo-phlébites, *N.V. State J. Of. Med.* 46, 16, 1919, 15-1946.
- I.S. WRIGHT. — Traitement conservateur de la maladie thrombo-embolique, *Connect. Med. J.* 12, 3 janvier 1948.
- J.C. DOS SANTOS. — Diagnostic et traitement des obstructions vasculaires, *Gazeta Medica Portuguesa* 1, 3, 631, 1948.
- A. JENTZER. — Etiologie, pathogénie, sémiologie de la thrombose, *Rev. Med. Suisse romande*, 25 mai 1946.
- K. LENGGENHAGER. — Thérapeutique des thromboses, *J. Suisse de Méd.*, 51, 1424, 1942.
- ROJAK. — Durée d'action, chez l'homme, de l'Héparine injectée par la voie intra-veineuse, *Thèse Berne*, 1939.
- J. ROSKAM. — Hémostase spontanée et thrombose, *Presse Médicale*, 9-10-1948.
- A. VAN WIEN. — Thrombose et embolies post-opératoires, *Acta Chir. Belg.*, 47, 4 avril 1948.
- A. AMELINE. — Prophylaxie et traitement des phlébites et de leurs séquelles, *La Vie Médicale*, N° 6, juin 1949, p. 9.
- E. ARON. — Notions nouvelles sur la pathog. et le traitement des phlébites, *Ouest Médical*, N° 10, 25 mai 1949.
- M. AUDIER. — Diagnostic des phlébites des membres, *Doin éditeur*, 1936.
- M. AUDIER. — L'angor des phlébitiques, *Press Méd.*, 5, 6, 1947.
- M. BAPTISTE. — Le traitement actuel des phlébites en particulier par les substances anticoagulantes. (*Thèse de Paris*, 1945).
- J. BASTIEN. — Traitement des thromboses veineuses post-opératoires, *Revue de Chir.*, 7, 8, 203, juil.-août 1949.
- P. BIZOT. — Notions étiologiques et thérapeutiques nouvelles sur la phlébite, *Le Concours Médical*, N° 2, 11 janvier 1947, pp. 50-51.
- A. COURTY. — Les bases du traitement des thromboses veineuses post-opératoires, *France Méd.*, 1, 1948.
- DIAMANT-BERGER. — Traitement des phlébites et des embolies par l'Héparine, *Bulletin et Mém. de la Soc. Chir. Paris*, 9, 520, 1948.

- DIAMANT-BERGER, FIEHRER, SCHUSTER. — Données chimiques et hémato-
logiques de l'héparine pour le traitement des phlébites et des
embolies, *Soc. de Chir. de Paris*, 3-12-1948.
- J. FACQUET. — Les indications de la médication anticoagulante, *Le Concours
Médical*, N° 3, 15 janvier 1949, p. 103, 108.
- R. FONTAINE, P. MANDEL, G. APPRILL. — Contribution à l'étude biochimique
des phlébites et à leur traitement chirurgical, *Journal Intern. de
Chir.*, T. 8, N° 3, 1948. - *Ann. Soc. Angeio et Histopatho*, 7, 1,
mai 1948.
- R. FONTAINE, P. MANDEL, G. APPRILL. — Beiträge zur biochemischen
kontrolle der postoperativen venen thrombose med ihrer chirurgischen
behandlung, *Europäische Medizinische Rundschau*, 11 janv. 1948.
- C. FRILEUX. — La maladie thrombo-embolique, *Suppl. Paris Médical*, 3,
4, 1949.
- C. FRILEUX. — Thrombose veineuses post-opératoires des membres inférieurs
et embolies pulmonaires, *Actualités chirurgicales*, Doin éd., 1949.
- M. ISELIN, R. HEIM DE BALSAC. — Syndrome d'ischémie aiguë des membres,
Sem. Hôp. Paris, 30-1-1949.
- A. JOUVE, C. BOURDE. — Diagnostic précoce des phlébites des membres. La
phlébographie, *La Provence Ther. et Climat.*, N° 6, 1949.
- A. JOUVE, C. BOURDE. — Le traitement précoce des phlébites : données
actuelles, *Progrès Médical*, 10-1-50.
- G. KROFF. — Etiopathogénie, identification clinique et traitement actuel des
phlébites post-opératoires, *Bulletin Médical* 63, N° 7, 1-4-1949.
- LANGERON. — Les phlébites et l'embolie en chirurgie, contribution à l'étude
de la prophylaxie des phlébites, gynécologie et obstétrique, N° 3,
330, 1947.
- Ch. LAUBRY et J. LOUVEL. — Sur la pathogénie des phlébites : le rôle de
la paroi veineuse, *Sem. Hôp. Paris*, 13, 7-4-1946.
- J. LAMY, C. BOURDE, E. BOURDONCLE, H. SERMENT. — La phlébographie,
Communic. à la Soc. de Chir. de Marseille, déc. 1949.
- L. LEGER, C. FRILEUX. — Enseignements fournis par la phlébographie dans
les thrombo-embolies (rapporteurs : J. QUENU), *Mém. Acad. Chir.*,
2-3-1949.
- L. LEGER et OUDOT. — La prévention et le traitement des embolies pulmo-
naires. Masson éditeur, 1948.
- R. LERICHE. — Embolies de l'artère pulmonaire et des artères des membres.
Masson éditeur, 1949.
- C. MATTEI, M. AUDIER. — Traitement des phlébites des membres, *J. Méd.
Français*, xxvii, 10 oct. 1938.
- P.-P. RAVAUULT, G. VIGNON. — Les phlébites des membres, *Traité de Médecine*,
t. xi, Masson éd., 1948.
- J.-C. REYMOND. — Traitement des phlébites et de la maladie thrombosante
des veines, *Journal des Praticiens*, N° 8, 19 fév. 1948, p. 91-95.
- F. SIGUIER. — Doit-on employer les anticoagulants dans le traitement des
phlébites ? *Journ. Méd. de Broussais*, 1949. - *Acq. méd. récentes*,
1949, Flammarion éd.
- R. TOURNAY. — Phlébites, *Bull. de la Soc. Franç. de Phlébologie*, N° 1,
avril 1948, *Sce* du 28 fév. 1948, p. 19-20.
- R. DE VERNEJOUL, H. METRAS, M. BELLEY. — Quelques idées nouvelles sur
la thrombo-embolie, *Marseille Médical*, 15-2-1947.

